

Die Spurenelemente
im menschlichen Körper und
ihre Bedeutung

Eulangen 1960

von Ludwig Reis

Aus dem Hygienisch-bakteriologischen Institut
der Universität Erlangen

Direktor: Prof.Dr.med.M.Knorr

Die Spurenelemente im menschlichen Körper
und ihre Bedeutung

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexander-Universität
zu
Erlangen

vorgelegt von
Ludwig Reis
aus
Nürnberg



Dekan: Professor Dr.med.F.Heim

Referent: Professor Dr.med.M.Knorr

Tag der mündlichen Prüfung: 12. 1. 1960

V o r w o r t :

Den Anlaß zu dieser Arbeit gab die Tatsache, daß eine zusammenfassende Darstellung über die Spurenelemente im menschlichen Körper, die unserem heutigen Wissensstand entspräche, nicht existiert. Das Fehlen einer derartigen Übersicht wurde im Laufe von Untersuchungen aufgedeckt, die die Zusammenhänge zwischen Trinkwasserbestandteilen und Spurenelementen im menschlichen Körper klären sollten (1044).

Die Gründe für die Entstehung dieser "Lücke" in der medizinischen Literatur sind mannigfacher Natur.

Unser Wissen von den Spurenelementen ist noch relativ jung. Methodische Untersuchungen stoßen dabei auf große Schwierigkeiten. Die rein qualitativen Nachweise lassen meist keinen bindenden Schluß über mögliche biologische Vorgänge zu. Quantitative Messungen liegen aber häufig an der Grenze des eben noch Meßbaren. Eine Unzahl von Hypothesen, die sich zudem noch häufig widersprechen, erschweren die Übersicht. Eine zusätzliche Schwierigkeit stellen die vielen, noch ungeklärten Probleme dar, die sich auch durch Hypothesen nicht oder nur teilweise überbrücken lassen. Darüber hinaus geben viele Autoren ungenügende oder gar keine Auskunft über Methode, Untersuchungsmaterial, Streuung, Standartabweichung usw. ihrer Versuche, so daß ein Vergleich der jeweils erhaltenen Werte nur mit großer Vorsicht vorgenommen werden kann (732).

Dies sind im wesentlichen die Ursachen, die die Lösung der gestellten Aufgabe beträchtlich erschweren. So kann man verstehen, daß bis heute ein Versuch, eine vollständige Zusammenfassung der Spurenelemente aus rein medizinischer Sicht zu wagen, nicht unternommen wurde.

An dieser Stelle sei bemerkt, daß nach dem oben gesagten auch die vorliegende Arbeit nicht frei von Mängeln und Irrtümern sein kann. Es sei mir gestattet, hier Eduard May zu zitieren:

"Wissenschaft kommt an kein Ende und kennt keinen Abschluß.... Sie ist die Unruhe selbst, der alles Geschlossene, Gerundete, Ganze für immer fremd bleibt. Wissenschaft ist stets auf dem Wege und bleibt immer fragmentarisch." 1)

Zu der für diese Arbeit verwendeten Literatur sei noch kurz ein Wort gesagt. Um den Umfang der Literaturübersicht nicht noch mehr zu steigern, wurde ausschließlich Literatur der Jahre 1938 bis 1955²⁾ berücksichtigt. Die Einbeziehung älterer Literatur erwies sich als überflüssig, vor allem deswegen, weil Ergebnisse aus den Jahren vor 1938, falls sie nicht von anderen Untersuchungen überholt wurden, in der einschlägigen Literatur der folgenden Jahre ständig wiederholt werden. Die Einzeluntersuchungen, die in ihrer Summe den vorliegenden Überblick ergeben, entstammen dabei sämtlichen Gebieten der Naturwissenschaft im weitesten Sinne. Insbesondere Chemiker und Biologen haben in zäher Kleinarbeit manche Einzelheit erforscht, die nun der Medizin zugute kommt. Selbstverständlich darf die Arbeit vieler Forscher aus dem Bereich der gesamten Medizin nicht unerwähnt bleiben, die alle ihren Baustein beigetragen haben. Das Literaturverzeichnis am Ende dieser Arbeit zeigt vielleicht am deutlichsten, wieviel Energie letzten Endes nötig war, um zum heutigen Stand unseres Wissens zu gelangen.

Anmerkungen:

- 1) Aus dem Aufsatz von Eduard May: "Vom Geiste der Wissenschaft." Entnommen der Festschrift: "Veritas - Justitia - Libertas." (Freie Universität Berlin). 1954.
- 2) Vereinzelt sind noch Beiträge, die im Frühjahr 1956 erschienen sind, mit verarbeitet worden.

ALLGEMEINER TEIL.

1. Definition des Begriffes "Spurenelement".

Eine wissenschaftlich exakte Definition des Begriffes "Spurenelement", die allgemein anerkannt ist und zudem praktisch verwendbar wäre, liegt bis heute nicht vor.

Zunächst einmal muß klargestellt werden, daß der Terminus Spurenelement nicht nur im Rahmen der Medizin angewendet wird. Vom Blickpunkt des Chemikers aus ist dieser Begriff für sich allein vieldeutig und erfordert zur näheren Abgrenzung die Angabe des Mediums, in dem sich die Spurenelemente befinden. So spricht man von Spurenelementen im Eisen, im Holz, im menschlichen Körper. Im Bereich der medizinischen Literatur hat es sich aber eingebürgert, kurz von Spurenelementen zu sprechen, ohne besonders zu betonen, daß es sich dabei um Spurenelemente im menschlichen Körper handelt. Auch im Rahmen der vorliegenden Arbeit wird von dieser Gewohnheit Gebrauch gemacht, so daß im folgenden der Begriff Spurenelement, falls er nicht anders definiert wird, Spurenelement im menschlichen Körper bedeutet.

Die wenigsten Autoren machen sich die Mühe, eine klare Definition des Begriffes Spurenelement zu geben. Wenn überhaupt eine Definition versucht wird, dann ist sie meist ähnlich oder identisch der folgenden:

"Spurenelemente sind solche Elemente, die der Körper in Spuren enthält und zur normalen Abwicklung seiner Lebensvorgänge benötigt." (2, 777, 832).

Diese "historische" Definition enthält von vorneherein zwei Unklarheiten.

Zunächst ist die Bezeichnung "in Spuren" zeitbedingt veränderlich. Auch ähnliche Bezeichnungen, etwa "in geringer Menge", zeigen diesen Mangel. Mit fortschreitender Verbesserung der chemischen Untersuchungsmethoden wird ein derartiger Begriff nach und nach verschoben werden. Es wird schließlich niemandem mehr einfallen, das heute noch als Spur zu bezeichnen, was man um die Jahrhundertwende darunter verstanden hat, und sicherlich wird man in fünfzig Jahren darüber anders denken als heute. Aber selbst wenn man diese zeitbedingte Ungenauigkeit in Kauf nehmen würde, müssen derartige Bezeichnungen in einer exakten

Definition abgelehnt werden, da sie keine Grenze gegenüber einer größeren Menge aufweisen und deswegen rein subjektiv gedeutet werden müssen.

Noch eine zweite Unklarheit ist in obiger Definition enthalten. Niemand kann heute mit ausreichender Sicherheit von vielen Elementen eine Aussage darüber machen, ob sie von unserem Körper benötigt werden oder nicht. Als Beispiel sei hier das Brom erwähnt. Anfänglich wurde es von den meisten Autoren als lebensnotwendig erachtet und deshalb als Spurenelement bezeichnet. Spätere Untersuchungen zeigten aber, daß die ehemals angenommene Funktion des Broms im Körper nichts mit diesem Element zu tun hatte. Die Folge war, daß Brom aus der Reihe der Spurenelemente gestrichen wurde. Heute ist die Forschung auf Grund der jüngsten Ergebnisse erneut der Ansicht, daß das Brom im chemischen Ablauf der Lebensvorgänge eine Rolle spielt. Also rückt das Brom wieder in die Reihe der Spurenelemente.

Würde die Wissenschaft weiterhin an der oben angeführten unexakten Definition festhalten, so ergäbe sich die Tatsache, daß zumindestens nach unserem heutigen Wissensstand niemand angeben kann, ob ein Element nun eigentlich ein Spurenelement sei oder nicht. Eindeutig wäre die Beantwortung dieser Frage nur bei den Elementen möglich, deren Bedeutung für die Lebensvorgänge einwandfrei erwiesen ist, wie etwa beim Eisen oder Jod. Hier müßte dann schon die Einschränkung gemacht werden, daß es sich "nach derzeitigem Wissensstand" um ein Spurenelement handelt. Aber selbst diese einschränkende Definition erfordert wiederum eine subjektive Auslegung, denn was für den einen Forscher klar bewiesene Tatsache ist, bedeutet für den anderen noch zu beweisende Hypothese.

In der Literatur zeigen sich die Folgen der ungenügenden Definition gelegentlich bei dem Versuch, die Spurenelemente aufzuzählen. Hier gibt es dann eine Reihe von sicheren Spurenelementen neben einer solchen von Elementen, die wahrscheinlich zu dieser Kategorie zählen und einer solchen, die wahrscheinlich nicht hierher gehören; zu guter Letzt wird dann noch eine Reihe angegeschlossen, die diejenigen Elemente enthält, die (nach Ansicht des jeweiligen Verfassers) sicher keine Spurenelement sind.

Auch die vereinzelt versuchte Unterscheidung des mit lebenswichtigen Funktionen betrauten "biologischen Spurenelementes" von rein chemischen Spuren (832) kann über diese Schwierigkeiten nicht hinweghelfen.

Eine gelegentlich anzutreffende, etwas modernere Definition, die auf diese Verhältnisse Rücksicht nehmen will, lautet:

"Spurenelemente sind solche Elemente, die in Spuren im menschlichen Körper enthalten sind." (591, 610, 1126).

Diese Definition hat zwar die zweite Unklarheit bereits ausgeschlossen, enthält aber immer noch den verschwommenen Begriff "in Spuren".

Was versteht nun eigentlich der Chemiker unter einer Spur?

Ursprünglich verstand man darunter eine Menge, die quantitativ nicht mehr zu erfassen ist, wohl aber qualitativ. Daraus ergab sich von vorneherein für jedes Element ein eigener Grenzbezirk für den Begriff Spur. Je empfindlicher die Nachweismethoden bei einem Element waren, desto kleiner wurden also auch "die Spuren". Aus demselben Grunde sprach man bei Elementen, deren Nachweis mit Schwierigkeiten verbunden war, schon wesentlich größere Mengen als Spur an. Erinnert sei hier auch an die radioaktiven Elemente, die heute bereits in einer Menge quantitativ nachgewiesen werden können, die bei den allermeisten übrigen Elementen nicht einmal qualitativ mehr erfaßbar ist. Eine weitere Komplikation für eine derartige Definition würden die durch kombinierte qualitativ-quantitative Methoden erzielten Ergebnisse bedeuten, die heute gerade in der Biochemie als sogenannte halbquantitative Methoden häufig Anwendung finden. Aus all diesen Gründen trat die Chemie dieser Unsicherheit schon frühzeitig entgegen und sprach überall dort von Spuren, wo die Konzentration eine empirisch festgelegte Grenze nicht überschritt. Ursprünglich legte man diese Grenze bei einer Konzentration von $0,5\text{mg}/100\text{g}$ ($=0,0005\%$) fest (832). Später zeigte sich, daß diese Festlegung etwas zu hoch gegriffen war. So bürgerte es sich in der Chemie ein, dann von einer Spur zu sprechen, wenn die Konzentration eines bestimmten Stoffes in einem bestimmten Medium $0,1\text{mg}/100\text{g}$ oder darunter beträgt.

Auf den menschlichen Körper angewendet, würde diese Definition lauten:

"Spurenelemente im menschlichen Körper sind solche Elemente, die im Körper normalerweise eine Konzentration von 0,1mg pro 100g Frischsubstanz nicht überschreiten." (1044, 1140).

Vergleicht man nun diese Definition mit der in Tabelle 1, S. 8 aufgeführten Häufigkeit der einzelnen Elemente im menschlichen Körper, so zeigt sich, daß eine große Anzahl jener Elemente aus der Reihe der Spurenelemente gestrichen werden müßte, die allgemein zu dieser Kategorie gezählt werden. Außer Quecksilber und Radium würden sämtliche Elemente von einer derartigen Streichung betroffen, über deren quantitatives Vorkommen im menschlichen Körper Angaben vorliegen.¹⁾

Ließe man die Definition des Spurenelementes in der obigen Form bestehen, könnte man genau so gut sagen, Spurenelemente seien jene Elemente, über deren Bedeutung im menschlichen Körper wir heute so gut wie nichts wissen.

Aus diesem Grunde müssen wir an eine Definition des Begriffes Spurenelement neben der objektiven und exakten Begriffsbestimmung auch die Forderung der praktischen Anwendbarkeit stellen. Dies bedeutet, daß wir die biologischen Gegebenheiten sowie die bisherige, historische Anwendung des Begriffes berücksichtigen müssen.

Es scheint daher zweckmäßig, als Grenzkonzentration für den innerhalb der Medizin angewandten Begriff Spurenelement 20mg/100g (=0,02%) festzulegen. Eine derartige Grenze erfaßt alle bisher als Spurenelemente betrachteten Grundstoffe. Auch den biologischen Gegebenheiten wird sie gerecht, da nunmehr die Grenze zwischen Spurenelementen und Makro-Elementen zwischen Jod und Magnesium liegt.

Magnesium, das also demnach nicht mehr als Spurenelement anzu-

Anmerkung:

- 1) Es spricht für sich, wenn einige Autoren an der erwähnten Definition festhalten, aber dann die demnach auszuschaltenden Elemente ohne jeden Hinweis als Spurenelemente bezeichnen. (So 1044, 1140).

sprechen ist, bildet zusammen mit Natrium und Kalium, die beide im Körper wesentlich höher konzentriert sind, eine biologische Einheit, so daß es durchaus gerechtfertigt ist, dieses Element nicht mehr zu den Spurenelementen zu zählen.

Es ergibt sich so für die Bezeichnung Spurenelement folgende Begriffsbestimmung:

"Spurenelemente im menschlichen Körper sind solche Elemente, die darin eine Konzentration von 20mg/100g Frischsubstanz nicht überschreiten." (ähnlich 364).

Diese Definition ist exakt und frei von subjektiven Auslegungsmöglichkeiten. Als einzige, nicht scharf umrissene Bezeichnung enthält sie den Begriff "menschlicher Körper".

Hier hat man sich mit der Einführung des sogenannten "Standart-menschen" geholfen. Man versteht darunter den Körper eines gesunden Erwachsenen im Alter von 30 Lebensjahren mit einem Gewicht von 70 kg (1188).

Die genaueste Definition des Begriffes Spurenelement würde also lauten:

"Spurenelemente im menschlichen Körper sind solche Elemente, die im Standart-Körper eine Konzentration von 20mg/100g Frischsubstanz nicht überschreiten."

Es wäre wünschenswert, wenn diese Definition allgemein angewendet würde, um sich überhaupt eine Vorstellung davon zu verschaffen, was man unter einem Spurenelement im menschlichen Körper zu verstehen hat.

Tabelle 1: Häufigkeit der Elemente in der Erdoberfläche und im menschlichen Körper (Erklärung hierzu Seite 10).

(Die hierzu verwendete Literatur ist bei jedem einzelnen Element im speziellen Teil erwähnt.)

Ac	$9 \cdot 10^{-14}$	-	?
Al	8	0,00075	0,00009
Sb	$5 \cdot 10^{-5}$	+	?
A	$3,5 \cdot 10^{-4}$	+	?
As	$5 \cdot 10^{-4}$	0,00026	0,52
At	+	-	?
Ba	0,045	+	?
Be	0,004	+	?
Pb	0,001	0,00086	0,86
B	0,001	0,00014	0,14
Br	$7 \cdot 10^{-4}$	0,0027	3,857
Cd	$5 \cdot 10^{-5}$	+	?
Cs	$7 \cdot 10^{-5}$	+	?
Ce	0,0015	+	?
Cl	0,055	0,156	2,836
Cr	0,03	+	?
Dy	$4,3 \cdot 10^{-4}$	+	?
Fe	5	0,005	0,001
Er	$2,4 \cdot 10^{-4}$	-	?
Eu	10^{-4}	-	?
F	0,07	0,006	0,0857
Fr	+	-	?
Gd	$3,5 \cdot 10^{-4}$	+	?
Ga	$1 \cdot 10^{-4}$	+	?
Ge	$1 \cdot 10^{-4}$	(+)	?
Au	10^{-6}	+	?
Hf	0,002	-	?
He	$2,5 \cdot 10^{-7}$	-	?
Ho	$5 \cdot 10^{-5}$	-	?
In	10^{-6}	+	?
Ir	10^{-6}	-	?
I	10^{-5}	0,005	500

K	2,6	0,265	0,102
Ca	3,63	2	0,55
Co	0,002	0,00075	0,375
C	0,027	18,0	666,7
Kr	$2 \cdot 10^{-8}$	-	?
Cu	0,002	0,0008	0,4
La	$3,5 \cdot 10^{-4}$	+	?
Li	0,003	+	?
Lu	$7 \cdot 10^{-5}$	-	?
Mg	2,09	0,036	0,0172
Mn	0,09	0,00175	0,0194
Mo	$7 \cdot 10^{-4}$	0,00077	1,1
Na	2,85	0,109	0,0382
Nd	$9 \cdot 10^{-4}$	+	?
Ne	$5 \cdot 10^{-7}$	-	?
Ni	0,015	0,0007	0,467
Nb	10^{-5}	+	?
Os	10^{-6}	+	?
Pd	10^{-6}	+	?
P	0,13	1,1	8,46
Pt	10^{-5}	+	?
Po	10^{-10}	-	?
Pr	$2,5 \cdot 10^{-4}$	+	?
Pm	+	-	?
Pa	$4 \cdot 10^{-17}$	-	?
Hg	$3 \cdot 10^{-6}$	0,00000015	0,05
Ra	$2 \cdot 10^{-10}$	0,00000018	900
Rn	+	-	?
Re	10^{-7}	-	?
Rh	10^{-7}	-	?
Rb	$3 \cdot 10^{-4}$	0,0038	12,67
Ru	$5 \cdot 10^{-6}$	-	?
Sm	$3,5 \cdot 10^{-4}$	-	?
O	46,4	65,0	1,4
Sc	$6 \cdot 10^{-4}$	+	?
S	0,05	0,196	3,92
Se	10^{-5}	+	?
Ag	$4 \cdot 10^{-6}$	+	?

Si	27	0,0012	0,00004
N	0,001	3,0	3000
Sr	0,02	0,001	0,05
Ta	10^{-6}	+	?
Tc	10^{-7}	-	?
Te	10^{-6}	+	?
Tb	$5 \cdot 10^{-5}$	-	?
Tl	10^{-5}	+	?
Th	0,001	+	?
Tm	$5 \cdot 10^{-5}$	-	?
Ti	0,629	0,00005	0,00008
U	$6 \cdot 10^{-4}$	0,00005	0,0917
V	0,02	0,000055	0,00275
H	0,127	10,0	78,74
Bi	$3 \cdot 10^{-6}$	+	?
W	0,001	+	?
X	$2,5 \cdot 10^{-9}$	-	?
Yb	$3,4 \cdot 10^{-4}$	-	?
Y	$5 \cdot 10^{-4}$	+	?
Zn	0,004	0,0034	0,85
Sn	$6 \cdot 10^{-4}$	0,0002	0,333
Zr	0,03	+	?

Zu Tabelle 1:

In der vorstehenden Tabelle sind alle Elemente mit Ausnahme der Transurane in alphabetischer Reihenfolge aufgeführt, das jeweilige Element-Symbol ist in der ersten Tabellenspalte enthalten. Die Zahlen der zweiten Spalte geben in Gewichtsprozent Auskunft über die Häufigkeit der einzelnen Elemente in der Erdoberfläche. Die dritte Spalte enthält ebenfalls in Gewichtsprozent die Häufigkeit der einzelnen Elemente im menschlichen Körper. In der letzten Spalte schließlich ist in Form des Quotienten (Häufigkeit im Körper) : (Häufigkeit in der Erdoberfläche) das Verhältnis der beiden Angaben ausgedrückt.

Die in der Tabelle verwendeten Zeichen bedeuten:

+ : Bisher nur qualitativ nachgewiesen, quantitativ noch nicht erfaßt.

(+) : Bisher nur gelegentlich qualitativ nachgewiesen.

- : Bisher noch nicht nachgewiesen

? : Infolge Fehlens einer oder beider Zahlenangaben kann der Quotient nicht ausgerechnet werden.

2. Einteilung und Häufigkeit der Spurenelemente.

Da sich im Bereich der gesamten Biologie und Medizin der Begriff Spurenelement nicht mehr mit dem chemischen Begriff Spur deckt, fehlt es nicht an Versuchen, diesen Terminus zu ersetzen. Bisher wurden die Bezeichnungen Mikroelement (466, 874, 1044) und Oligoelement (791) vorgeschlagen, insbesondere in der fremdsprachigen Literatur, ohne daß sich eines der beiden Synonyma hätte durchsetzen können. Aus diesem Grunde wird auch im folgenden weiterhin von Spurenelementen gesprochen, obwohl sich der Verfasser im Klaren darüber ist, daß sich die beiden erwähnten Bezeichnungen besser eignen würden. Auch andere, wohl weniger entsprechende Benennungen finden sich, vor allem in der englischsprachigen Literatur. Hier wird neben den Spuren-, Mikro- und Oligoelementen von raren Elementen (874), Minor- (466, 874) und Auxiliär-Elementen (874) gesprochen.

Den Gegensatz zu den Spurenelementen bilden die sogenannten klassischen Elemente, die auch als Makro- oder Mengenelemente bezeichnet werden (107, 874, 1044). Daneben führen sie häufig noch die Benennung plastische Elemente (107, 791) oder Bauelemente. Die biologisch bedeutsamen Spurenelemente werden als Gegensatz zu dieser Benennung als katalytische Elemente oder Funktionselemente bezeichnet. (107, 874, 1122)

Eine derartige Terminologie erscheint aber nicht sehr glücklich, da es sich herausgestellt hat, daß einerseits auch Makroelemente (z.B. Natrium, Kalium, Phosphor) eine funktionelle Bedeutung besitzen (466), andererseits ausgesprochene Spurenelemente (z.B. Silizium) plastische Aufgaben innerhalb des Körpers erfüllen.

Wie man der Tabelle 1, S.8ff. entnehmen kann, gehören folgende Elemente zur Gruppe der Makroelemente:

Chlor, Cl, mit 0,156% des Körpergewichtes,

Kalium, K,	0,265%	Phosphor, P	1,1%
Kalzium, Ca,	2%	Sauerstoff, O,	65%
Kohlenstoff, C	18%	Schwefel, S,	0,196%
Magnesium, Mg,	0,036%	Stickstoff, N,	3%
Natrium, Na,	0,109%	Wasserstoff, H,	10%

Diese 11 Elemente betragen zusammen 99,862% des Körpergewichtes. Alle übrigen Elemente sind also nach der in Kapitel 1 gegebenen Definition als Spurenelemente anzusprechen. Soweit es gelang, ihre Konzentration im Körper bisher festzustellen, beträgt ihre Summe 0,03523533% des Körpergewichtes. Der Fehlbetrag von rund 0,1% ist wohl zum größten Teil den möglichen Fehlerquellen zuzuschreiben und nur zum geringeren Teil den quantitativ im Körper noch nicht erfaßten Spurenelementen.

Groß ist die Anzahl der Versuche, die Spurenelemente in irgendeiner Weise einzuteilen. Am wenigsten problematisch ist dabei die Einteilung der Spurenelemente nach ihrer Häufigkeit im Körper (287), die in Tabelle 2 wiedergegeben ist. (S.13). Verständlicherweise stößt aber diese Einteilung dort auf Schwierigkeiten, wo keinerlei Aussagen über das quantitative Vorkommen eines Elementes im Körper vorliegen. Am Ende einer derartigen schematischen Einteilung müssen daher notwendigerweise Gruppen von Elementen stehen, deren Reihenfolge dem Einteilungsprinzip nicht mehr unterworfen werden kann. Weiterhin sind überall dort Überschneidungen unvermeidbar, wo zwei oder mehr Elemente in gleicher oder doch annähernd gleicher Konzentration im Körper auftreten. Wenn man von diesen Schwierigkeiten absieht, kann eine derartige Einteilung als Überblick über die Spurenelemente durchaus wertvoll sein.

Wesentlich schwieriger gelingt die Einteilung der Spurenelemente nach ihrer Bedeutung. Am leichtesten ist es dabei, alle die Spurenelemente zusammenzufassen, deren Anwesenheit im Körper für das Leben oder für die Gesundheit unerlässlich ist. Diese Gruppe bezeichnet man als Höchstleistungselemente, da sie trotz ihrer geringen Konzentration funktionelle Höchstleistungen im Körper vollbringen (791, 874, 1044, 1122). Innerhalb der Höchstleistungselemente kann man noch zwischen ersetzbaren und unersetzbaren Elementen unterteilen (791). Diejenigen Elemente, die in der Lage sind, Höchstleistungselemente zu ersetzen, werden gelegentlich auch in der Untergruppe der Ersatzelemente zusammengefaßt.

Sie gehören mit zur großen Gruppe der sogenannten sekundären Funktionselemente, die für die Erhaltung des Lebens oder der Gesundheit nicht unbedingt erforderlich, aber doch förderlich

Tabelle 2: Einteilung der Spurenelemente nach ihrer Häufigkeit im Körper.

A) Bisher im Körper quantitativ erfaßte Spurenelemente, die Zahlen bedeuten Gewichtsprozent.					
Fluor 0,006	Strontium 0,001	Zinn 0,0002			
Eisen 0,005	Blei 0,00086	Bor 0,00014			
Jod 0,005	Kupfer 0,0008	Vanadium 0,000055			
Rubidium 0,0038	Molybdän 0,00077	Titan 0,00005			
Zink 0,0034	Aluminium 0,00075	Uran 0,00005			
Brom 0,0027	Kobalt 0,00075	Radium 0,00000018			
Mangan 0,00175	Nickel 0,0007	Quecksilber 0,00000015			
Silizium 0,0012	Arsen 0,00026				
B) Spurenelemente, die im Gesamtorganismus quantitativ noch nicht erfaßt sind, wohl aber in einzelnen Organen. Die Zahlen bedeuten mg/100g Frischsubstanz (bzw. bei Blut mg/100ccm).					
Vergleichsorgan: Leber.					
Wismut 0,68	Lithium 0,4	Silber 0,005			
Cadmium 0,46	Chrom 0,16				
Blut (in Leber nicht bestimmt!).					
Gold 0,03					
Knochen (in Leber und Blut nicht bestimmt!).					
Yttrium 0,005	Scandium 0,005				
C) Spurenelemente, die bisher nur qualitativ im Körper nachgewiesen werden konnten, in alphabetischer Reihenfolge.					
Antimon	Cäsium	Gallium	Niob	Praseodym	Thallium
Argon	Cer	Indium	Osmium	Selen	Thorium
Barium	Dysprosium	Lanthan	Palladium	Tantal	Wolfram
Beryllium	Gadolinium	Neodym	Platin	Tellur	Zirkonium
D) Spurenelemente, die nur gelegentlich und nicht regelmäßig qualitativ nachweisbar sind.					
Germanium					
E) Spurenelemente, die im Körper bisher noch nicht nachgewiesen werden konnten. (Reihenfolge alphabetisch).					
Actinium	Hafnium	Lutetium	Radon	Technetium	
Astatin	Helium	Neon	Rhenium	Terbium	
Erbium	Holmium	Polonium	Rhodium	Thulium	
Europium	Iridium	Promethium	Ruthenium	Xenon	
Frankium	Krypton	Protactinium	Samarium	Ytterbium	
ferner noch die Transurane.					

sind. Dabei sei erwähnt, daß die Grenze zwischen lebensnotwendig und lebensförderlich sehr unscharf ist, ebenso wie die zwischen förderlich und entbehrlich (466).

Die entbehrlichen Elemente bilden die dritte Gruppe einer derartigen Einteilung. Man nennt sie auch bioneutrale Elemente (791) im Gegensatz zu den Elementen der beiden ersten Gruppen, die man als Bioelemente (791) zusammenfaßt. Innerhalb der bionutralen Elemente kann man eine Unterteilung vornehmen, die allerdings nicht mehr nach der Bedeutung der Elemente für den Körper ausgerichtet sein kann, da ja alle Elemente dieser Gruppe gemäß ihrer Definition bedeutungslos sind. Infolgedessen unterscheidet man hier zwischen Elementen, die bis jetzt im Körper regelmäßig nachgewiesen werden konnten und solchen, die nur gelegentlich nachweisbar waren. Als letztes käme dann die Untergruppe jener Elemente, deren Nachweis im menschlichen Organismus bis jetzt noch nicht gelungen ist. Diese letztgenannte Unterteilung ist praktisch identisch mit der in Tabelle 2 wiedergegebenen, lediglich sind hier die Bioelemente gemäß ihrer Bedeutung bereits vorgezogen. Eine weitere, etwas anders geartete Einteilung unterscheidet zwischen Elementen mit erwiesener Bedeutung, Elementen mit fraglicher Bedeutung und Elementen ohne Bedeutung.

Innerhalb der Literatur sind für die einzelnen Gruppen und Untergruppen derartiger Einteilungsversuche die mannigfachsten Bezeichnungen zu finden. Es würde zu weit führen, sie hier alle zu diskutieren. In Tabelle 3, S. 15, sind sie summarisch zusammengefaßt. Abzulehnen ist es jedoch auf jeden Fall, einen Teil der bionutralen Elemente als toxische Spurenelemente (591, 791) zu bezeichnen.

Diese Bezeichnung beruht darauf, daß ein Teil der Spurenelemente, z.B. Chrom, Cadmium, Fluor, Quecksilber u.a. spezifisch toxische Eigenschaften besitzen. Dabei wird aber übersehen, daß die normale Konzentration dieser Elemente im Körper weit unterhalb jener Größenordnung liegt, die zur Erzielung einer toxischen Wirkung erforderlich ist. Nimmt man aber die in höheren Konzentrationen vorhandene toxische Wirkung dieser Elemente als Kennzeichen, so muß man auch die übrigen Spurenelemente, etwa Jod und Eisen, als toxische Spurenelemente be-

Tabelle 3: Übersicht über die verschiedenen Bezeichnungen der Gruppen und Untergruppen einer biologisch orientierten Spurenelementeinteilung. (El. bedeutet Elemente).

Bio-El. (466) biogene El. (791) Funktions-El. (791, 1140) katalytische El. physiologische El. (918) unentbehrliche El. Biokatalysatoren (874, 1122, 1140)		Bioneutrale El. (791) Begleit-El. (591) Ballast-El. (466, 791) entbehrliche El.			
Bio-El. 1. Ordnung primäre Bio-El. Höchstleistungs- El. (791, 874, 1040, 1122, 1140) Hochleistungs-El. unersetz- bar (791)	ersetz- bar (791)	Bio-El. 2. Ordnung sekundäre Bio-El. (791) Ersatz- El. (791)	regel- mäßig nachge- wiesen Regel- begleit- El. (107)	nur ge- legent- lich nachge- wiesen (107) Zufalls- begleit- El.	noch nicht nachge- wiesen
El. mit erwiesener Bedeu- tung (107, 591)		El. mit frag- licher Be- deutung (591)		El. ohne Be- deutung (591)	

trachten. Auch diese Elemente weisen in entsprechender Dosierung toxische Eigenschaften auf.

Mit derselben Begründung ist auch die Bezeichnung "Spurenelement mit spezifisch pharmakodynamischen Aufgaben" (1140) abzulehnen. Auch hier liegt die für die beabsichtigte pharmakologische Wirkung etwa von Brom oder Arsen notwendige Dosis wesentlich über der normalen Zufuhr.

Man übersieht also in diesen Fällen völlig, daß ein Element als Spurenelement in weit geringerer Dosis wirkt, als als Pharmakon oder Gift. Dabei soll allerdings nicht bestritten werden, daß die Erforschung von pharmakologischen oder toxischen Eigenschaften eines Elementes letzten Endes Aufschluß oder Hinweis für die Wirkung als Spurenelement geben kann. Abgelehnt werden diese Termini lediglich als Einteilungsprinzip, da sie alle Spurenelemente, die Bioelemente ebenso wie die bionutralen Elemente, umfassen.

So einfach auf den ersten Blick eine Einteilung der Spurenelemente nach ihrer biologischen Bedeutung aussieht, so schwierig ist es im Einzelfall, die Zugehörigkeit eines einzelnen Elementes zu einer der vorerwähnten Gruppen zu bestimmen. So entspricht die in Tabelle 4, S. 17, wiedergegebene Einteilung nur unserem derzeitigen Wissensstand. Mit großer Wahrscheinlichkeit muß angenommen werden, daß durch die ständige Forschung neue Erkenntnisse gewonnen werden, wodurch eine Änderung der Eingruppierung des einen oder anderen Elementes zu erwarten ist. (1140).

Eine besonders interessante Gruppe stellen jene Elemente dar, die bis heute noch nicht mit Sicherheit im menschlichen Körper nachgewiesen werden konnten. Die Tatsache der Nichtnachweisbarkeit wird als Beweis für die Behauptung herangezogen, daß diese Elemente im Körper überhaupt nicht anwesend seien. Damit wird indirekt gesagt, daß diese Elemente keine Spurenelemente mehr sind.

Wenn aber diese Elemente im Organismus bisher nicht entdeckt werden konnten, so ist damit noch lange nicht bewiesen, daß sie dort überhaupt nicht anwesend sind. Wir können lediglich sagen, daß sie im Körper in einer derart geringen Konzentration vorkommen, daß sie unseren Nachweismethoden entgehen. Sobald empfindlichere Methoden entwickelt werden, kann mit sehr großer Wahrscheinlichkeit das eine oder andere dieser Elemente im Körper doch noch entdeckt werden. (2, 282).

Für einen Teil dieser Elemente kann auch ohne direkten Nachweis mit Sicherheit ihre Anwesenheit im Organismus gefolgert werden. Es sind dies jene Elemente, die als Zwischen- oder Endprodukte des natürlichen radioaktiven Zerfalls solcher Elemente auftreten, die bereits mit Sicherheit im Organismus nachgewiesen werden konnten. Im einzelnen kann so das Vorhandensein der Elemente Actinium, Helium, Polonium, Protaktinium und Radon im Körper gefolgert werden.

Aber auch von den übrigen, noch nicht nachgewiesenen Elementen kann mit großer Wahrscheinlichkeit angenommen werden, daß sie im Organismus anwesend sind. Zu dieser Behauptung berechtigt uns ein Analogieschluß.

Tabelle 4: Einteilung der Spurenelemente nach ihrer biologischen Bedeutung.

A) Bioelemente - Höchstleistungselemente - unersetzbar				
Kobalt Eisen Jod Kupfer Zink				
- Höchstleistungselemente - ersetzbar				
Aluminium Arsen Fluor Mangan Molybdän Silizium Uran				
- Bioelemente 2.Ordnung - Ersatzelemente				
Brom Cadmium Nickel Rubidium Strontium Titan Vanadium Zinn				
- Bioelemente 2.Ordnung - übrige				
Bor Lithium Quecksilber Radium				
B) Bioneutrale Elemente - regelmäßig gefunden				
Antimon	Chrom	Neodym	Selen	Wolfram
Argon	Dysprosium	Niob	Silber	Yttrium
Barium	Gadolinium	Osmium	Tantal	Zirkonium
Beryllium	Gallium	Palladium	Tellur	
Blei	Gold	Platin	Thallium	
Caesium	Indium	Praseodym	Thorium	
Cer	Lanthan	Scandium	Wismut	
- gelegentlich gefunden				
Germanium				
- bisher noch nicht nachgewiesen				
Actinium	Hafnium	Lutetium	Radon	Technetium
Astatin	Helium	Neon	Rhenium	Terbium
Erbium	Holmium	Polonium	Rhodium	Thulium
Europium	Iridium	Promethium	Ruthenium	Xenon
Frankium	Krypton	Protactinium	Samarium	Ytterbium
ferner die Transurane				

Es konnte nämlich gezeigt werden, daß in jedem einzelnen Mineral sämtliche chemischen Elemente anwesend sind. Diese Tatsache bezeichnet man als "Allgegenwart der Elemente" (282, 466, 544). Sie berechtigt uns zu der Annahme, daß auch im menschlichen Körper sämtliche Elemente ausnahmslos vorkommen (282).

3. Methoden zur Einordnung der Spurenelemente im Körper.

Bei der Unterteilung der Spurenelemente nach ihrer biologischen Bedeutung werden von den einzelnen Autoren meist völlig verschiedene Elementgruppen zusammengestellt. Dies ist nicht verwunderlich, da es sehr schwierig ist, die einzelnen Elemente den verschiedenen Untergruppen zuzuordnen. Insbesondere gilt dies für die Einordnung eines Elementes in die Reihe der Bioelemente. Für eine derartige Einordnung werden von den verschiedenen Autoren die unterschiedlichsten Kriterien angegeben, die zunächst einmal summarisch in der folgenden Aufstellung zusammengefaßt sind.

- A) Auftreten von Mangelercheinungen bei fehlender oder zu geringer Zufuhr: Behebung des Mangels durch Zusatz des fehlenden Elementes.
- B) Nachweis des Elementes als integraler Bestandteil einer natürlichen, stoffwechselaktiven Substanz.
- C) Aufnahme einer konstanten Tagesmenge, unabhängig von der Höhe der Zufuhr. (Steuerungsmechanismus der Aufnahme).
- D) Ausscheidungssperre unterhalb einer bestimmten Konzentrationsschwelle. (Steuerungsmechanismus der Ausscheidung).
- E) Fähigkeit des Organismus zur Speicherung und Depotbildung.
- F) Anreicherung im Körper trotz Seltenheit in der Erdoberfläche.
- G) Auftreten eines "Spiegels" im Blut oder in einzelnen Organen
 - a) Auftreten eines "minimalen Spiegels".
- H) Nachweis biologisch möglicher Funktionsfähigkeit in vitro.

Eine besondere Beachtung findet zunächst einmal der Begriff der Lebensnotwendigkeit oder Unentbehrlichkeit eines Elementes (874). Das klassische Kriterium für die Unentbehrlichkeit eines Elementes ist das Auftreten von Mangelercheinungen bei fehlender oder zu geringer Zufuhr, sowie die Beseitigung dieser Erscheinungen durch Zusatz des fehlenden Elementes (466, 1187). Derartige Mangelercheinungen, auch Mangelkrankheiten genannt, sind beim Menschen bekannt als Jod- und Eisenmangel, beim Säugling noch als Kupfermangel.

Aus einwandfreien ethischen Motiven und zusätzlich durch die praktische Undurchführbarkeit, etwa im Selbstversuch, ist es nicht möglich, den Menschen als Versuchsobjekt experimenteller Mangelversuche zu verwenden. Aus diesem Grunde wird häufig das Auftreten experimentell erzeugter Mangelzustände beim Tier als Beweis für die Lebensnotwendigkeit eines Elementes auch beim Menschen angeführt.

Die Frage, ob tierexperimentelle Ergebnisse auf die Verhältnisse beim Menschen übertragen werden dürfen, kann in dieser allgemein gehaltenen Form nicht beantwortet werden. In jedem Einzelfall muß untersucht werden, ob die Ergebnisse des Tierversuches bindende Rückschlüsse auf das Stoffwechselgeschehen im menschlichen Körper zulassen. Zunächst einmal muß verlangt werden, daß nur Versuche mit Säugetieren verwertet werden, da nur diese Stoffwechselvorgänge aufweisen, die in etwa denen des Menschen entsprechen. Aber selbst die Versuche mit Säugern dürfen nur mit äußerster Vorsicht auf menschliche Verhältnisse übertragen werden. Dabei muß ein sehr strenger und kritischer Maßstab angelegt werden.

Als Beispiel sind in der folgenden Zusammenstellung, die weder vollständig, noch nach irgendeinem Gesichtspunkt geordnet ist, eine Reihe von unterschiedlichen Stoffwechselvorgängen im Rahmen des Bioelement-Stoffwechsels beim Menschen und bei Säugetieren aufgezählt. Sie sollen lediglich zeigen, daß der Stoffwechsel der Bioelemente auch bei Säugetieren völlig verschieden sein kann von dem des Menschen.

M e n s c h :	T i e r :
Kann nur zweiwertiges Eisen resorbieren.	Hund und Ratte resorbieren zwei- und dreiwertiges Eisen (206, 428, 1110).
Während der Gravidität Anstieg des Blut-Kupfer-Gehaltes.	Während der Trächtigkeit beim Schaf kein Anstieg des Blut-Kupfer-Gehaltes (242).
Junge Feten weisen nur eine minimale Jod-Speicherung auf.	Bei den meisten Säugern weisen selbst sehr junge Embryonen eine beträchtliche Jodspeicherung auf (799)
Das gesamte Serum-Jod ist fast völlig proteingebunden.	Beim Hund kann eine beträchtliche nichtproteingebundene Serum-Jod-Fraktion nachgewiesen werden (1188).

Erhärtet wird dies noch dadurch, daß auch die Säugetiere untereinander ein oft recht verschiedenes Stoffwechselverhalten zeigen (225). Selbst verwandte Tierarten weisen oft erhebliche Differenzen auf, z.B. im Zinkgehalt des Pankreas (1141) oder der Aderhaut (1105).

Unabhängig von der Auswertung tierexperimenteller Mangelversuche für den Menschen zeigte es sich, daß es gar nicht so einfach ist, einen Mangelzustand beim Tier herbeizuführen. Einmal besteht Gefahr, daß durch die chemische Vorbehandlung der Nahrung, die das betreffende Element entfernen soll, die Nahrungsstoffe denaturiert werden. Nunmehr auftretende Mängel können daher sowohl der nicht mehr vollwertigen Nahrung, als auch dem Fehlen des entfernten Elementes zugeschrieben werden. Zudem ist es äußerst schwierig, der Nahrung ein Element in größerem Ausmaße zu entziehen. Meistens verbleiben winzige Spuren, die dann durchaus ausreichen können, einen Mangelzustand zu verhindern.

Als weitere Schwierigkeit erweist sich die Tatsache, daß der Organismus zu Beginn derartiger Versuche ja ein bestimmtes Quantum des zu erforschenden Elementes enthält. Dieses Quantum, das womöglich noch in Depotform vorliegt, kann unter Umständen lange Zeit einen Mangel verhindern. Bei einigen Elementen, z.B. beim Zink, konnte nachgewiesen werden, daß die bei der Geburt im Organismus vorhandene Menge zeitlebens ausreichend ist (282). So konnte bei Ratten ein Zinkmangel erst nach zwei oder mehr Generationen zinkarm ernährter Tiere erzielt werden.

Einen dabei nicht ohne weiteres zu vernachlässigenden Faktor stellt auch die sogenannte "fakultative Lebensnotwendigkeit" dar. Trotzdem sie bisher nur für Mikroorganismen nachgewiesen werden konnte, besteht die Möglichkeit, daß auch bei höheren Lebewesen eine derartige Erscheinung vorliegt. Man versteht darunter die Tatsache, daß ein Element nur unter bestimmten Voraussetzungen erforderlich ist. Das bekannteste Beispiel gibt der Stoffwechsel von *Acetobacter*, der Molybdän unbedingt benötigt, solange er den Stickstoff aus der Luft bezieht. Dagegen kann er vollständig auf das Molybdän verzichten, sobald er den Stickstoff aus Ammoniumsalzen auf-

nimmt (466).

Alles, was bisher über die Erzeugung von Mangelzuständen beim Tier gesagt worden ist, gilt prinzipiell für sämtliche Stoffwechseluntersuchungen beim Tier. Es erübrigt sich deshalb, nunmehr bei jedem weiteren Kriterium für die biologische Bedeutung eines Elementes im einzelnen erneut darauf einzugehen. Erwähnt sei nur noch, daß viele sogenannte Stoffwechseluntersuchungen bei Tieren deswegen nur von untergeordneter Bedeutung im Hinblick auf die Erforschung der Spurenelemente sein können, weil es sich dabei um die Zufuhr unphysiologisch hoher Dosen handelt. Insbesondere kann die Anregung oder Förderung des Wachstums bei derartigen Versuchen nicht als Beweis für die Lebensnotwendigkeit eines Elementes angesehen werden (466). Es kann sich dabei durchaus um einen reinen pharmakologischen Reizeffekt handeln.

Auch ohne den exakten Nachweis eines Mangelzustandes darf die Lebensnotwendigkeit eines Elementes dann angenommen werden, wenn es als notwendiger Bestandteil einer Substanz nachgewiesen wurde, die im normalen Stoffwechselgeschehen eine bedeutende Rolle spielt (466). Am bekanntesten ist dabei der Nachweis eines Elementes als integraler Bestandteil eines Fermentes, Hormones oder Vitamines. Als Beispiel seien hier der Nachweis von Zink in der Kohlensäureanhydratase, von Jod im Thyroxin und von Kobalt in Vitamin B₁₂ erwähnt.

Gelingt es nicht, ein Element durch Mangelerscheinungen oder durch den Nachweis als Bestandteil einer lebensnotwendigen Substanz in die Reihe der unentbehrlichen Elemente einzuordnen, so kann eine oder mehrere der folgenden Kriterien hilfsweise darüber Auskunft geben, ob und in welchem Ausmaß diesem Element vermutlich doch lebenswichtige oder lebensfördernde Eigenschaften zukommen. Es darf aber nicht verkannt werden, daß in allen diesen Fällen ein exakter Beweis für die Unentbehrlichkeit nicht vorliegt.

Als erstes derartiges Kriterium ist das Vorhandensein eines Steuerungsmechanismus zu betrachten, der die Resorption oder die Ausscheidung eines Elementes steuert. Im Einzelfall kann auch eine Kombination beider Mechanismen vorliegen. Durch eine gesteuerte Aufnahme wird die tägliche Resorption einer

bestimmten Menge des Elementes sichergestellt, unabhängig von der Höhe der Zufuhr, sofern kein Mangel des Elementes in der Nahrung vorliegt. Die gesteuerte Ausscheidung dagegen fungiert in der Weise, daß eine Ausscheidungssperre für das Element einsetzt, sobald es im Organismus eine bestimmte Konzentrationsschwelle unterschritten hat.

Trotzdem das Vorhandensein eines derartigen Steuerungsmechanismus weitgehend für die biologische Bedeutung eines Elementes spricht, denn man kann sich schwer vorstellen, daß der Organismus eine derartige Leistung ohne Grund ausführt, ist es nicht streng beweisend für die Notwendigkeit des betreffenden Elementes. Vor allem dort, wo verwandte Elemente dem gleichen Mechanismus unterliegen, tritt der Verdacht auf, daß es sich unter Umständen lediglich um ein fehlendes Unterscheidungsvermögen des betreffenden Mechanismus für mehrere Elemente handelt. Auch an anderen Stellen des Element-Stoffwechsels taucht gelegentlich der Verdacht des fehlenden Unterscheidungsvermögens auf. Als Beispiele sei nur das ähnliche Stoffwechselverhalten der Halogene erwähnt.

Die Fähigkeit des Organismus, ein Element auch ohne besondere Zufuhrsteigerung zu speichern oder zu deponieren, kann als ein Hinweis für die biologische Bedeutung dieses Elementes betrachtet werden (466). Eine Depotbildung bei Überzufuhr stellt jedoch in vielen Fällen nichts anderes als eine Entgiftung innerhalb des Organismus selbst dar. Im Einzelfalle ist es dabei schwierig, zu erkennen, ob es sich um eine physiologische Speicherung oder um eine möglicherweise überhaupt nicht mehr zu behebende pathologische Ablagerung infolge Überzufuhr in früherer Zeit handelt (466). Im wissenschaftlichen Sprachgebrauch macht man zumeist keinen Unterschied zwischen Speicherung und Deponierung, weswegen auch im Rahmen dieser Arbeit im Einzelnen nicht darauf eingegangen wird. Es sei nur am Rande erwähnt, daß man unter Speicherung strenggenommen die indirekte Lagerung eines Stoffes im Körper versteht, etwa durch Versagen der Ausscheidung, während an der Deponierung die beteiligten Zellen aktiv tätig sind (282). Eine Speicherung kann daher durch rein chemisch-physikalische Bedingungen ausgelöst sein (466). Dabei liegt aber eine scharfe Grenze

zwischen beiden Begriffen nicht vor, so daß der allgemeine Sprachgebrauch, der beide gleichrangig verwendet, verständlich ist.

In einzelnen Fällen konnte festgestellt werden, daß der Organismus in der Lage ist, ein Element, das in der Erdoberfläche nur sehr selten vertreten ist, relativ im Körper anzureichern, ohne daß es dabei zu einer eigentlichen Speicherung käme (466). Dieses Verhalten findet seinen Ausdruck darin, daß das betreffende Element im Körper in einer höheren Konzentration vorliegt, als in der Erdoberfläche. Vergleicht man dazu in Tabelle 1, S.8ff. das Verhältnis der beiden Konzentrationen, das in dem in Spalte IV wiedergegebenen Quotienten seinen Ausdruck findet, so zeigt sich, daß ein derartiges Verhältnis nur mit großem Vorbehalt als Kriterium für die Notwendigkeit eines Elementes angeführt werden kann. Dies geht vor allem daraus hervor, daß dieses Verhältnis bei Spurenelementen, deren biologische Bedeutung eindeutig erkannt ist, völlig verschieden sein kann. Dies zeigt am deutlichsten ein Vergleich von Jod, Verhältniszahl 500 mit Zink, Verhältniszahl 0,85 oder gar mit Eisen, Verhältniszahl 0,001. Zudem wird dabei übersehen, daß das Verhältnis der Elemente in unserer Nahrung nicht dem in der Erdoberfläche entspricht. Ferner kann durch das Vorliegen einer beschränkten Ausscheidungsfähigkeit indirekt eine relative Anreicherung des betreffenden Elementes im Organismus vorliegen. Dieser Vorgang ist zum Beispiel für das Radium bewiesen. Zusammenfassend läßt sich daher sagen, daß die Anreicherung eines Elementes im Körper allein in keinem Fall ausreichend sein kann, um ein Element als Bioelement zu betrachten.

Ebensowenig kann der Nachweis eines "Spiegels" für sich allein ein Gradmesser für die Bedeutung eines Elementes für den Organismus sein. Zunächst einmal sei erwähnt, daß die Bezeichnung "Spiegel" für den, der mit der Biochemie nicht näher vertraut ist, eine irreführende Vorstellung erwecken kann (466). Es ist dies eine der vielen Bezeichnungen, die historisch entwickelt wurden und als Termini innerhalb eines bestimmten Wissensgebietes Anwendung finden. Unter Spiegel versteht man so nicht etwa eine ständig gleichbleibende Konzentration, sondern die

Tatsache, daß die betreffende Konzentration sich in der Norm innerhalb bestimmter Grenzen hält. Diese Grenzen werden nun durch biologische Vorgänge weitgehend verschoben, so daß man von Schwankungen und Rhythmen innerhalb eines Spiegels spricht (466). Als Beispiel seien die Tagesschwankungen des Serum-Eisen-Spiegels und der Menstruationsrhythmus des Arsen-Blutspiegels erwähnt. Zudem erweist sich in vielen Fällen gerade der Blutspiegel weitgehend abhängig von der Zufuhr, da ja das Blut in den meisten Fällen das Transportmittel für die einmal resorbierten Elemente darstellt. Logischerweise muß es daher nach der Resorption zunächst einmal zu einem Ansteigen des Blutspiegels kommen. In diesem Zusammenhang sei darauf hingewiesen, daß die Bezeichnung "Spiegel" nicht nur für das Blut und die übrigen Körperflüssigkeiten Anwendung findet, sondern auch für relativ gesetzmäßige Konzentrationen eines Stoffes in den einzelnen Organen. Das regelmäßige Auffinden eines Spiegels bei einem bestimmten Element kann nun sowohl ein Ausdruck seiner biologischen Bedeutung, als auch durch andere Faktoren bedingt sein. Solche Faktoren können zum Beispiel gleichmäßige Zufuhr, Notwendigkeit einer bestimmten Konzentration als Nierenschwelle, beschränkte Resorptionsfähigkeit des Magen-Darmkanals sein.

Weit eher für die physiologische Bedeutung eines Elementes spricht das Auftreten eines sogenannten "minimalen Spiegel". Darunter versteht man die Tatsache, daß der Organismus in manchen Fällen eine bestimmte minimale Konzentration so lange als irgend möglich aufrechterhält, selbst bei völlig unterbundener Zufuhr. Im allgemeinen wird ein derartiger minimaler Spiegel erst verlassen, wenn schon Mangelsymptome anderer Art auftreten. Bekannt ist ein derartiger minimaler Spiegel zum Beispiel für das Serumeisen.

Als letzte Möglichkeit, die biologische Bedeutung eines Elementes zu erfahren, besteht der Nachweis einer biologisch möglichen Funktionsfähigkeit in vitro. Selbstverständlich zeigt ein derartiger Nachweis nur die Möglichkeit einer biologischen Funktion an, kann daher für sich allein stehend niemals als Beweis für die biologische Funktion eines Elementes betrachtet werden.

Er kann allenfalls ergänzend zu einem der oben erwähnten Kriterien treten.

Gelegentlich findet man auch noch die Behauptung, daß das regelmäßige Vorkommen eines Elementes im Körper als Beweis für die biologische Bedeutung dieses Elementes zu werten sei (466). Eine derartige Behauptung wird schon alleine dadurch unglaublich, daß mit großer Wahrscheinlichkeit, wie im 2. Kapitel eingehend gezeigt wurde, alle Elemente im Körper regelmäßig vorkommen. Demnach würden also alle Elemente eine biologische Bedeutung besitzen. Dies scheint nach unserem derzeitigen Wissensstand sehr fragwürdig. Abgesehen davon ist aber das regelmäßige Vorkommen eines Elementes im Körper die Voraussetzung für seine eventuelle biologische Wirkung, nicht aber ein Beweis dafür (1187). Hier werden eindeutig Ursache und Wirkung verwechselt.

Insgesamt gesehen zeigt es sich also, daß die Entscheidung oft sehr schwierig ist, welche Elemente sozusagen nur zufällig im Körper anwesend sind (1140) und welche physiologische Aufgaben zu erfüllen haben (874). Die Erforschung der biologischen Bedeutung eines Elementes wird zusätzlich erschwert durch die Tatsache, daß ein Element innerhalb des Körpers mehrere Aufgaben erfüllt, in seiner Funktion also wechseln kann (466). Andererseits ist von mehreren Elementen bekannt, daß sie in der Lage sind, eine bestimmte Funktion, etwa die Aktivierung eines Fermentes, völlig gleichartig und gegeneinander austauschbar, auszuüben. Durch die dadurch bedingte Ersetzbarkeit kann die physiologische Rolle eines einzelnen Elementes durchaus übersehen werden.

Auch die Einführung neuer Bezeichnungen hilft uns nicht über die Tatsache hinweg, daß wir über die Bedeutung der meisten Spurenelemente nichts oder doch nur teilweise etwas wissen.¹⁾ So werden gelegentlich Elemente, deren physiologische Bedeutung noch völlig im Dunkeln liegt, als Reizstoffe bezeichnet (317). Wenn andere Autoren die Bezeichnung physiologische Katalysatoren dafür wählen, so bedeutet dies nichts anderes als einen Ausdruck unserer Unwissenheit, solange Substrat und Angriffspunkt der angeblichen Katalyse unbekannt sind (466).

Anmerkung 1): Denn eben, wo Begriffe fehlen, da stellt ein Wort zur rechten Zeit sich ein (Goethe, Faust).

4. Über die Bestimmung der Spurenelemente im Körper.

Um von vornherein Mißverständnisse zu verhüten, sei betont, daß in diesem Kapitel nicht über die Methoden zum Nachweis der einzelnen Spurenelemente berichtet wird. Eine derartige Übersicht würde den Rahmen dieser Arbeit sprengen. Es muß deshalb auf die einschlägige Fachliteratur der analytischen Chemie verwiesen werden.

Da die Zufuhr an Spurenelementen örtlich verschieden ist, entsprechend der lokalen Zusammensetzung der Erdoberfläche (591), nimmt es keineswegs Wunder, daß die Angaben verschiedener Autoren über analytische Ergebnisse der Organuntersuchung oft weit auseinander liegen. Indess bedingen die örtlichen Verschiedenheiten nur den geringsten Teil der Differenzen in den Angaben über den Spurenelementgehalt des Körpers, einzelner Organe oder Körperflüssigkeiten.

Ein Teil der Differenzen läßt sich auch dadurch erklären, daß uneinheitliche analytische Methoden verwendet werden. Diese Methoden besitzen oft eine recht unterschiedliche Genauigkeit und es wäre deshalb zu wünschen, daß bei Veröffentlichung von Analyseergebnissen auch die angewandte Methode mit erwähnt wird (466). Leider geschieht dies in den seltensten Fällen. Hinzu kommt, daß häufig Werte aus der älteren Literatur übernommen werden, ohne daß dies irgendwie vermerkt wäre. So ergibt sich der Anschein, als ob die angegebenen Werte Analysen des Verfassers aus jüngerer Zeit wären. Dabei muß aber überlegt werden, daß ältere Analysen sehr unzuverlässig sind. So ist etwa eine genaue Fluoranalyse erst seit 1932 bekannt (611).

In manchen Fällen mag auch die verschiedene Vorbereitung des Untersuchungsmaterials die Ursache für die unterschiedlichen Ergebnisse sein. Insbesondere sei darauf hingewiesen, daß bei der trockenen Veraschung häufig Glühverluste auftreten (466). Daneben wird auch gelegentlich übersehen, daß einzelne Analysen durch die gleichzeitig vorhandenen organischen Substanzen beeinflusst werden können (466). Aus all diesen Gründen sollten neben der Angabe der Methode auch Angaben über die Genauigkeit der Analyse gemacht werden. Insbesondere sind Blindversuche bei der geringen Konzentration der nachgewie-

senen Elemente dringen notwendig (466), damit vermieden wird, daß die in den Reagentien vorhandenen Spuren mitberücksichtigt werden. An dieser Stelle sei erwähnt, daß die häufig als Beweis für die Genauigkeit einer Analyse angegebene Tatsache, daß mehrere Analysen übereinstimmende Ergebnisse brachten, lediglich die gleichmäßige Arbeitsweise des Analytikers, nicht aber die Richtigkeit der Analyse aufzeigt (466). Weiterhin erweist sich die Tatsache als störend, daß fast von keinem Untersucher in irgendeiner Form auf das Untersuchungsmaterial hingewiesen wird. Dabei spielt es aber für die Beurteilung der Analysenergebnisse eine wesentliche Rolle, die Vorgeschichte des untersuchten Organes zu kennen.

Am bekanntesten ist wohl die Verschiebung des Wassergehaltes eines Organes mit fortschreitendem Lebensalter. Ebenso ändert sich die Zusammensetzung der übrigen Bestandteile eines Organes altersbedingt, wobei in einem Falle eine Zunahme, im anderen eine Abnahme zu verzeichnen ist. Im Kapitel 6 wird auf diese Veränderungen noch näher eingegangen. Aus diesen Gründen ist bei der Beurteilung eines Analysenergebnisses eine Altersangabe unerläßlich.

Ebenso beeinflussen Krankheiten, Beruf und Lebensweise, sowie der Aufenthaltsraum und das Geschlecht die Organzusammensetzung (465, 466). Alle diese Angaben sollten daher mit angegeben werden.

Viele Berufe bringen eine erhöhte Aufnahme eines oder mehrerer Elemente mit sich, ohne daß es dabei stets zu Vergiftungserscheinungen kommen muß. Krankheiten bedingen ebenfalls eine Änderung der Organzusammensetzung, sei es direkt, etwa durch erhöhte Affinität des erkrankten Gewebes zu einem Element, oder indirekt, wie bei den krankheitsbedingten Änderungen der Resorptionsverhältnisse. Dabei darf auch eine eventuell durchgeführte Therapie nicht außer acht gelassen werden, gleichgültig, ob diese oral, parenteral oder percutan erfolgte. Hier sei vor allem an die verschiedenen Formen der Salbenbehandlung erinnert.

Desgleichen verändern selbstverständlich auch außerhalb einer etwaigen Therapie zusätzlich zugeführte Elemente das Bild. Insbesondere muß in diesem Zusammenhang auf die Amalgamfüll-

lung der Zähne aufmerksam gemacht werden. So kann eine einzige Amalgamplombe, die unter Umständen bereits wieder entfernt sein kann, den Quecksilbergehalt des Körpers weitgehend beeinflussen, so daß selbst der Gehalt zahnferner Organe, etwa der Leber, dadurch um ein Mehrfaches der Norm gesteigert sein kann. Einzelne Fälle sind beschrieben worden, wo Amalgamträger ohne irgendwelche Intoxikationserscheinungen mehr als das Hundertfache des normalen Quecksilbergehaltes aufwiesen.

Auch geschlechtsbedingte Unterschiede im Organgehalt sind bei einzelnen Elementen einwandfrei nachgewiesen worden, es sei hier nur an den verschiedenen Eisengehalt der Organe bei beiden Geschlechtern erinnert. Desgleichen beeinflußt die Lebensweise die Zusammensetzung eines Organes weitgehend. Im Vordergrund steht hier die Verschiebung der Zusammensetzung durch eine Adipositas, die natürlich auch krankheitsbedingt sein kann. Auf die Tatsache, daß der Aufenthaltsraum durch die jeweils verschiedene Zusammensetzung der Erdoberfläche und damit der Nahrung und des Trinkwassers auch einen Unterschied in der Zusammensetzung des Organismus bedingt, wurde bereits einleitend hingewiesen.

Eigentlich müßte es selbstverständlich sein, daß Werte, die einem Vergiftungsfall entspringen, ausgeschieden werden. Leider ist aber selbst in solchen Fällen, die offensichtlich einer Intoxikation entsprechen, nicht immer eine Angabe darüber vorhanden. In den Fällen, in denen dem Untersucher selbst die Vorgeschichte unbekannt ist, sollte zum mindesten eine Angabe über die Todesursache vorliegen.

Daneben wäre es sehr zu begrüßen, wenn neben diesen Angaben auch die Zahl der durchgeführten Analysen und die untersuchte Gesamtmenge angegeben würden, damit man sich in etwa ein Bild von der statistischen Einordnung der Versuche machen kann. Aus demselben Grund wäre eine Bekanntgabe der Grenzwerte von Bedeutung (466). Leider fehlen auch diese Angaben in den meisten Fällen, von einer Berechnung der Standartabweichung, der Streuung und der Signifikanz ganz zu schweigen (1188). In diesem Zusammenhang sei auch daran erinnert, daß die vorletzte der angegebenen Stellen eines Analysenwertes absolut genau sein soll (466, 1188). Unsinn ist z.B. die Analysenangabe $0,742 \pm 0,1$.

Alle diese vielfältigen Schwierigkeiten zeigen, daß ein Großteil der veröffentlichten Analysenwerte unzuverlässig und teilweise sogar irreführend ist (466). Um sich ein ungefähres Bild darüber machen zu können, welche Mengen mit unseren derzeit üblichen Methoden zu erfassen sind, sei bemerkt, daß mit den genauesten Maß- und Gewichtsanalysen Mengen bis ca. 10^{-6} g nachweisbar sind (258). Die spektroskopische Untersuchung erfaßt Mengen bis zu ca. 10^{-10} g (258). Radioaktive Elemente können im Einzelfalle bis zu 10^{-17} g nachgewiesen werden (258, 775). Hinzu kommt noch, daß die erhaltenen Werte auf uneinheitliche Organmengen und völlig unterschiedliche Organzustände bezogen werden. Viele Untersucher beziehen die von ihnen gewonnenen Ergebnisse auf die Trockensubstanz eines Organes. Dabei muß von vorneherein berücksichtigt werden, daß die Methode der Austrocknung entscheidend ist für die Menge der Trockensubstanz, die aus einer bestimmten Organmenge gewonnen werden kann. Da hierüber so gut wie keine Angaben gemacht werden, wurde im speziellen Teil dieser Arbeit beim Vergleich der einzelnen Werte angenommen, daß in jedem Falle, in dem ein Analyseergebnis auf Trockensubstanz bezogen ist, die Entwässerung vollständig erfolgte, ohne irgendeine weitergehende Zersetzung der organischen Substanz. Sicher ist dieser Idealzustand nicht in allen Fällen gegeben.

Ebensowenig entsprechen aber die auf Frischsubstanz bezogenen Werte aller Untersucher einer einheitlichen Organmenge. Es sei nur an die Schwierigkeit erinnert, ein Organ blutfrei zu machen. Einige Autoren verstehen so unter Frischgewicht das vollständig entblutete Organ, andere dagegen das Organ in jenem, stark bluthaltigen Zustand, in dem es aus dem Organismus entfernt wird. Vereinzelt wird für den zuletzt geschilderten Zustand auch die Bezeichnung Feuchtgewicht verwendet. Da aber der Blutgehalt eines Organes auch bei der Bestimmung des Trockengewichtes eine Rolle spielt, enthält die Bezugnahme auf Trockengewicht mehr Fehlermöglichkeiten als die auf Frischgewicht. Aus diesem Grunde wurde in dieser Arbeit das Frischgewicht als Vergleichsgrundlage genommen.

Dort, wo dies nicht schon vom Untersucher geschehen ist, wurden andere Bezugsgrößen auf Frischgewicht umgerechnet. Die

Frischsubstanz wurde dabei gemäß der Formel

$$\text{Frischsubstanz} = \frac{\text{Trockensubstanz} \cdot (100 - \text{Wassergehalt})}{100}$$

errechnet. Der Wassergehalt wurde dabei nach den in Tabelle 5 S. 31, angegebenen Mittelwerten eingesetzt, soweit die Untersucher selbst darüber keine Angaben machten.

Noch größer werden die Schwierigkeiten dadurch, daß gelegentlich die angegebenen Werte auf uneinheitliche Organmengen bezogen werden. Eigentlich sollten alle Werte als g (oder mg) Element pro 100g Organfrischsubstanz angegeben werden (466). Dort, wo lediglich eine andere Bezugsmenge verwendet wird, etwa 10g oder 1000g Frischsubstanz, kann leicht eine Umrechnung vorgenommen werden. Unmöglich wird dies aber in den Fällen, in denen überhaupt keine Bezugsmenge angegeben ist. Entweder beziehen sich diese Angaben dann auf das gesamte Organ, dessen Gewicht im Einzelfall bekanntlich stark variieren kann, oder auf eine nicht näher bezeichnete Untersuchungsmenge. Derartige Werte konnten deshalb bei der Auswertung nicht berücksichtigt werden, es sei denn, der Untersucher hat Organgewicht oder Untersuchungsmenge angeführt.

Ebenfalls nicht zu vergleichen waren jene Werte, die auf Organasche bezogen wurden. Da über den Aschegehalt einzelner Organe recht unterschiedliche Meinungen herrschen, wurde von vorneherein auf derartige Wertangaben verzichtet.

Die im speziellen Teil dieser Arbeit wiedergegebenen Zahlenwerte entstammen sämtlichen Literaturangaben, die greifbar waren und die sich in das verwendete Bezugssystem g (oder mg) pro 100g Frischgewicht einordnen ließen. Daß dabei die Genauigkeit der Einzelanalyse und ihre statistische Einordnung nicht berücksichtigt werden konnte, liegt an den fehlenden Literaturangaben hierüber. Da aber mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit angenommen werden darf, daß Fehler sowohl nach oben, wie auch nach unten gemacht werden, dürfte in der gleichmäßigen Verwertung aller Angaben bereits ein gewisser Ausgleich geschaffen sein. Das erzielte Ergebnis kann aber letzten Endes immer nur ein ungefähres sein, solange nicht genauere Analysen aus neuerer Zeit vorliegen, die die vorerwähnten Unsicherheitsfaktoren durch entsprechende Angaben ausschließen.

Tabelle 5: Wassergehalt menschlicher Organe und Körperflüssigkeiten (2, 124, 262, 542, 543, 610, 777, 1020, 1188).

Organ:	Wassergehalt in %	Umrechnungsfaktor:
Bindegewebe	80	0,2
Darm	77 -81 -85	0,19
Dentin	0,2- 6,7-10	0,933
Elastisches Gewebe	50	0,5
Erythrocyten	63,9-64,5-65	0,355
Fettgewebe	29,9-30 -30	0,7
Gehirn, total	70 -80,8-90	0,192
weiße Substanz	70	0,3
graue Substanz	83,3-85,7-86	0,143
Glaskörper	99	0,01
Haare	60	0,4
Haut	32 -62,8-74	0,372
Herz	70,9-77,2-80,2	0,228
Hoden	86	0,14
Knochen	10 -29 -54	0,71
Knorpel	55	0,45
Leber	63,7-75,2-82	0,248
Lunge	70,9-77 -80	0,23
Milz	75,8-78,5-86	0,215
Muskel	42 -71,9-83,4	0,281
Nebenniere	86	0,14
Niere	60,8-78,5-86,4	0,215
Pankreas	72,2-79,1-86	0,209
Prostata	83,5	0,165
Rückenmark	70	0,3
Schilddrüse	75 -75,5-76	0,245
Thymus	77	0,23
Uterus	78,5	0,215
Zahnschmelz	0,2-3,1- 5	0,969
Blut	80	0,2
Blutserum	91 -91,5-92	0,085
Cerebrospinal- flüssigkeit	99 -99,3-99,5	0,007
Chylus	93	0,07
Darmsaft	98	0,02
Galle	86	0,14
Blasengalle	84	0,16
Lebergalle	96,5	0,035
Kammerwasser	99 -99,3-99,5	0,007
Liquor	99	0,01
Lympe	96	0,04
Magen-Darmsaft	97	0,03
Muttermilch	89	0,11
Pankreassaft	98	0,02
Prostatasekret	92,7-93,2-93,6	0,068
Schweiß	99 -99,3-99,5	0,007
Speichel	99 -99,3-99,5	0,007
Tränen	98	0,02
Faeces	70 -75 -80	0,25
Gesamtkörper	46,2-57,3-72	0,427

Die in der Spalte "Wassergehalt" angegebenen Zahlen bedeuten Gewichtsprozent. Sind in einer Reihe mehrere Werte genannt, so bedeutet der erste jeweils den niedrigsten, der dritte jeweils den höchsten in der Literatur gefundenen Wert. Die mittlere Wertangabe stellt das auf ein Zehntel aufgerundete arithmetische Mittel aller in der Literatur genannten Werte dar. Dieser Wert wurde auch für die Berechnung des in der letzten Spalte angeführten Umrechnungsfaktors benützt, der zur Umrechnung des Trockengewichtes in das Frischgewicht erforderlich war. Der Umrechnungsfaktor bedeutet gemäß der auf S. 30 wiedergegebenen Formel $(100 - \text{Wassergehalt}) : 100$. Mit ihm wurden auf Trockensubstanz bezogene Gewichtsmengen multipliziert, um so die auf Frischgewicht bezogene Menge zu erhalten. \

5. Maßsysteme.

Noch eine weitere Schwierigkeit erschwert den gegenseitigen Vergleich analytischer Literaturangaben; das ist die unterschiedliche Anwendung von Maß- und Gewichtssystemen.

Im Vordergrund steht hier die Anwendung des mg/% (Milligrammprozent) und verwandter Bezugsmaße. Rein sprachlich ist das mg% schon insofern eine unglückliche Bezeichnung, weil nun einmal ein Hunderttausendstel kein Hundertstel ist. Bedauerlicherweise wird nun das mg% in der biochemischen Literatur einmal als mg/100g, dann wieder als mg/100ccm verwendet. In den seltensten Fällen wird die Bezugnahme erläutert (1188).

Am Rande sei darauf hingewiesen, daß veraltete Maßsysteme heute wissenschaftlich nicht mehr angewendet werden, auch nicht in den Ländern, die sich im Alltag noch nicht der Meterkonvention angeschlossen haben. In diesem Zusammenhang sei erwähnt, daß nach den Regeln der internationalen Meterkonvention Symbole für Bruchteile nicht mehr als Symbol für Maßeinheiten gebraucht werden sollen (1188). Aus diesem Grunde wurde in der vorliegenden Arbeit das γ (Gamma) durch die internationale Bezeichnung μg (Mikrogramm) ersetzt, obwohl gerade in der deutschen Literatur diese regelwidrige Bezeichnung auch heute noch immer gebraucht wird.

Vereinzelt findet sich, vor allem in der angloamerikanischen Literatur, auch die Bezugseinheit "part pro million", abgekürzt p.p.m.. Diese Größe entspricht der Bezeichnung 0,1mg/100g, gelegentlich wird sie aber auch für 0,1mg/100ccm verwendet, so daß sie ebenso wie das mg% abzulehnen ist.

6. Beziehungen des Lebensalters und des Wasserhaushaltes zu den Spurenelementen.

Schon im 4. Kapitel wurde auf die Veränderungen hingewiesen, die infolge der natürlichen Alterungserscheinungen in der Zusammensetzung des Körpers zu beobachten sind. So zeigen viele Elemente in ihrer Konzentration im Verlauf des Lebens eine gesetzmäßige Zunahme, andere dagegen eine Abnahme. So steigt der Gehalt des Körpers z.B. an Fluor (198, 330) und Eisen (198, 815, 816, 1061) im Laufe des Lebens an, der Gehalt von Silizium und Brom (77, 431) dagegen nimmt ab.

Besonders eindringlich sind die Unterschiede, die im Organgehalt der einzelnen Elemente zwischen Erwachsenen und Kindern oder gar Feten bestehen. Im einzelnen muß hier auf die Besprechung der Elemente im speziellen Teil verwiesen werden, wo diese Unterschiede bei jedem einzelnen Element weitgehend gewürdigt werden, soweit darüber etwas bekannt ist.

Mit am auffälligsten ist im Körper die Verschiebung der Wasserkonzentration im Verlauf des Lebens. In Tabelle 6, S. 35, sind die in der Literatur hierzu gefundenen Werte zusammengestellt. Aus der Tabelle kann auch entnommen werden, daß der Wassergehalt des Körpers etwa ab der Pubertät geschlechtsbedingt verschieden ist, so daß die erwachsene Frau meist weniger Wasser in ihrem Organismus enthält als ein gleichaltriger Mann. Hier muß aber gesagt werden, daß der Wassergehalt des Einzelwesens starken Schwankungen unterliegt. Ruhe, Bewegung, Ernährungsweise, Wasserzufuhr, Körpertemperatur, Temperatur der Umgebung, Beruf, Schwangerschaft, Krankheiten u.a. können den Körper-Wassergehalt unter Umständen einschneidend beeinflussen (465, 466).

Da das Wasser im Körper eine altersbedingte Verschiebung durchläuft (157, 262, 198, 494), ist es verständlich, daß auch die Konzentration der meisten Elemente im Körper im Alter eine Verschiebung aufzuweisen hat, je nachdem, ob das einzelne Element mehr in der Festsubstanz oder mehr in der flüssigen Substanz des Körpers verankert ist. Setzt man zum Beispiel voraus, daß ein einzelnes Element ausschließlich in der Festsubstanz gelagert ist, wird die absolute Menge dieses Elementes im Körper auch bei der altersbedingten Abnahme der Wasserkonzentration

Tabelle 6: Wassergehalt des Körpers in den einzelnen Altersstufen (nach 262)

Fet	3-4 Monate	93 %
	5 Monate	91 %
	6 Monate	87 %
	7 Monate	86 %
Frühgeburt	7 Monate	85 %
Neugeborener	1 Tag	80 %
Mann	17-34 Jahre	61,1 %
Frau	20-31 Jahre	51,2 %
Mann	57-86 Jahre	54,3 %
Frau	60-86 Jahre	46,2 %

gleichbleiben. Logischerweise muß daher eine Zunahme der relativen Menge dieses Elementes im Alter zu beobachten sein. Daneben spielen aber sicherlich auch andere stoffwechselbedingte Ursachen bei der Änderung der Konzentration eines Elementes im Körper im Verlauf des Lebens eine wesentliche Rolle. So ist die Resorptionsfähigkeit der jugendlichen Haut wesentlich größer als im Alter (42). Desgleichen liegen Änderungen der Resorption seitens des Magen-Darm-Kanals vor, sowie eine veränderte Ausscheidung durch Niere, Darm und Haut. Auch der intermediäre Stoffwechsel ist altersgemäßen Änderungen unterworfen.

So nimmt es nicht wunder, daß nicht nur die Konzentration eines Elementes, sondern auch seine Funktion altersmäßig verschieden stark sein kann. So werden etwa einzelne Fermente, z.B. Dipeptidasen, im Alter durch Schwermetalle weniger aktiviert als in der Jugend (3). Ebenso kann aber auch eine Abnahme der hemmenden Wirkung von Spurenelementen erfolgen. Andererseits bleiben andere Funktionen der Spurenelemente im Alter unverändert bestehen. Hier muß gesagt werden, daß die altersbedingte Veränderung der Spurenelementwirkung noch wissenschaftliches Neuland ist, das ebenso wie die gesamte übrige Gerontologie in den Anfängen der Erforschung steht.

7. Chemische Topographie.

Eine besondere Bedeutung kommt der Verteilung der einzelnen Elemente im Körper zu. Die Tabelle 7 S. 37, zeigt in diesem Zusammenhang die Aufteilung der Elemente auf die einzelnen Organe. Auffallend ist dabei, daß diese Verteilung für die einzelnen Elemente recht unterschiedlich ist. Die Kennzeichnung desjenigen Organes, das jeweils die Höchstkonzentration eines Elementes im Körper aufzuweisen hat, zeigt, daß diese Höchstkonzentration in recht verschiedenen Organen vorliegen kann, wenngleich einzelne von ihnen, z.B. Niere, Milz und Knochen-system, häufiger als andere die Höchstkonzentration eines Elementes aufweisen.

Verfolgt man diesen Weg weiter, so zeigt sich, daß auch innerhalb eines Organes die Verteilung eines Elementes nicht einheitlich ist. Selbst innerhalb der einzelnen Zelle zeigen sich hier noch Unterschiede. So weist etwa der Zellkern eine andere Konzentration auf als das Protoplasma, innerhalb dessen es ebenfalls verschiedene Konzentrationsschichtungen geben kann, wie vereinzelte Untersuchungen der Mitochondrienfraktionen zeigen (593).

Die Tatsache der Organspezifität einzelner Elemente, die sich innerhalb der Organe noch weiter fortsetzen kann, erlaubt uns, von einer topographischen Verteilung der Elemente im Körper zu sprechen. Diese topographische Verteilung der Elemente im Körper bezeichnet man als chemische Topographie.

Dabei darf aber nicht übersehen werden, daß die rein topographisch festgestellte Verteilung eines Elementes noch nichts über seine Funktion aussagt. Doch fällt es schwer, diese gesetzmäßige Verteilung als rein zufällig zu betrachten. Wenn sich Organe oder Organabschnitte, die sich hinsichtlich ihrer morphologischen Struktur und ihrer physiologischen Funktion verschieden verhalten, auch bezüglich ihrer Spurenelement-Zusammensetzung unterscheiden, so liegt die Vermutung nahe, daß die Funktion des Organes einerseits und die Wirkung des Spurenelementes andererseits die Ursachen für die gesetzmäßige Verteilung sind. Die näheren Zusammenhänge sind uns aber heute noch verborgen.

Tabelle 7: Verteilung der Spurenelemente auf die einzelnen Organe. (Die verwendete Literatur wird bei den einzelnen Elementen im speziellen Teil erwähnt). In diese Tabelle sind nur jene Spurenelemente aufgenommen, über deren Konzentration in wenigstens 3 Organen Angaben vorliegen.

	Blut/Serum	Knochen	Zähne	ZNS	Leber	Milz	Lunge	Niere	Parakren	Weg/Darm	Muskel	Herz	Haut/Haar/Nagel	Hypophyse	Schilddrüse	Thyru	Nebenniere	Ovar/Hoden	Uterus	Brustdrüse	Lymphdrüsen
Al	+	+	+	+	+	+	⊕	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+			
As	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	⊕		
Pb	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	⊕	+	+		+	+	+		
B	+	⊕	+	+	+	+		+			+		+					+			
Br	+			+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	⊕	+		+	+		+	
Cd		+		+	+	+	⊕						+								
Cr	+	+	+	+	+	+	⊕								+						
Fe	+	+	+	+	+	⊕	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+			+
F	+	+	⊕	+	+	+	+	+			+	+	+			+		+			
I	+	+		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	⊕	+	+	+	+	+	+	+
Co	+	+		+	+	⊕	+	+	+	+		+		+	+	+	+	+			
Cu	+	+	⊕	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		+
Li	+	+	+	+	⊕	+	⊕	+							+						
Mn	+	⊕	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+			+
Mo	+	+	+	+	+	⊕		+	+	+		+									
Ni	+	+	+	+	+		⊕	+	+	+		+				+			+		
Hg	+	+		+	+	⊕	+	+	+	+	+	+	+	+	+		+	+			+
Rb	+			+	+	+	+	+		+	+		+	+	⊕	+	+	+			
Ag	+	⊕	+	+	+		+	+	+	+	+			+		+	+	+			+
Si	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	⊕	
Sr	+	⊕	+	+	+		+	+			+	+		+			+				
Ti	+	+	+	+	+	⊕	+	+	+	+	+	+		+			+	+			
U	+	+	+		+	+	+	+	+	+	+	+	⊕	+			+	+			
Bi	+			+	+	+	⊕		+												
Zn	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	⊕	+		
Sn	+	+	+	+	+	+	+	+	+	⊕	+	+	+	+	+	+	+	+			

+ bedeutet:
qualitativ
oder quan-
titativ
nachgewiesen

⊕ bedeutet:
Organ mit
der höchsten
Konzentration
(In einem
Fall, nämlich
bei Lithium,
teilen sich
zwei Organe
in die Höchst-
konzentration).

Tabelle 8: Chemische Topographie des Gehirns. (77,86,106,150,
274,874,889,1061,1064,1188).

	Großhirnrinde	weiße Substanz	Stirnhirn	Großhirnbasis	Bulbus olfactorius	Stammhirn	Stammhirnrücken	Corpus striatum	Nucleus caudatus	Putamen	Pallidum	Nucleus ruber	Nucleus niger	Diencephalon	Tuber cinereum	Talampus	Hypophyse	Zirbeldrüse	Corpus callosum	Brücke	Kleinhirn	Kleinhirnrinde	Medulla oblongata	Rückenmark	periphere Nerven	Dura mater	Plexus chorioideus
Al																	+	+									
Pb	+								+					+			+	+	+		+		+				
Br																	+										
Cr									+																		
Fe	+	+	(+)					+				+	+	+			+	+				+					
I						+								+	+		+										
Co								+																			
Cu	+	+						+	+	+	+	+	+			+	+	+			+	+					
Mn																	+	+									
Mo	+																										
Ni												+															
Hg	+			+	+	+											+	+			+		+	+			
Rb																	+	+									
Ag																+											
Si	+											+						+	+	+	+	+	+		+	+	
Sr																	+	+									
Ti																									+		
U																	+				+		+				
Zn																	+				+				+	+	+
Sn																	+	+									

+ bedeutet: Im betreffenden Gehirnteil nachgewiesen

++ : Innerhalb des Gehirnes die höchste bisher nachgewiesene Konzentration.

(+) : Innerhalb des Gehirnes die niedrigste bisher nachgewiesene Konzentration

Am eingehendsten ist die Erscheinung der chemischen Topographie bisher am Gehirn untersucht worden. In der Tabelle 8 sind die Ergebnisse dieser Untersuchung zusammengestellt. (S. 38).

8. Spurenelemente und Fermente.

Eine Unzahl von Fermenten wird durch Spurenelemente direkt oder indirekt beeinflusst. Dabei zeigt sich, daß einzelne Fermentwirkungen nicht etwa einem Element vorbehalten sind, sondern häufig von einer ganzen Gruppe von Fermenten ausgelöst werden. Es sei hier nur die gesamte Gruppe der Schwermetalle erwähnt, der häufig eine gemeinsame Wirkung auf Fermente zukommt. Dabei müssen die Einwirkungen der Elemente nicht alle gleichmäßig und gleichartig sein.

Um nun einen Überblick über die Fermentwirksamkeit einzelner Spurenelemente zu gewinnen, ist es zunächst einmal nötig, sich einen Überblick über die Fermente selbst zu verschaffen. Es sei hier nicht verschwiegen, daß das Gebiet der Fermentchemie noch weitgehend unerforscht ist und deswegen eine Zusammenfassung stets noch lückenhaft sein muß. Erschwert wird diese Zusammenfassung weiterhin dadurch, daß sich die einzelnen Autoren einer recht uneinheitlichen Terminologie bedienen.

Da nur von den allerwenigsten Fermenten etwas über ihren Aufbau bekannt ist, dürfte die einzige sinnvolle Einteilung die nach ihrer Wirksamkeit sein. In der in Tabelle 9.S. 41 u. 42 wiedergegebenen Aufstellung der bis jetzt bekannten Fermente sind nach Möglichkeit nur solche Fermente berücksichtigt, die bisher mit Sicherheit im menschlichen Organismus nachgewiesen werden konnten, oder deren Vorhandensein im menschlichen Körper auf Grund tierexperimenteller Ergebnisse mit großer Wahrscheinlichkeit angenommen werden darf. Fermentgruppen, bei deren Einzelfermenten Spurenelemente nach unserem heutigen Wissen keine Rolle spielen, wurden nicht weiter aufgegliedert, um die Übersicht nicht mehr als nötig zu erschweren.

Die in der Gruppe A der Einteilung aufgeführten Fermente bezeichnet man als Hydrolasen, weil ihre Wirkung eine hydrolytische Spaltung darstellt. Die erste Untergruppe dieser Fermente sind die Esterasen. Sie werden so genannt, weil sie Ester spalten. Als erstes sind uns hier die einfachen Esterasen bekannt (in der Literatur wird noch keine eigene Bezeichnung für sie angegeben), die Ester niederer Fettsäuren

Tabelle 9: Einteilung der Fermente

(2, 4, 103, 344, 398, 610, 660, 873, 997, 1077, 567).

Bezeichnung	Spalten
<u>Hydrolasen</u>	durch Hydrolyse
a) Esterasen einfache Esterasen Lipasen Cholesterinasen Cholinesterasen Lezithinasen Phosphatasen Sulfatasen	Esterverbindungen niedermolekulare Ester Glycerinester höherer Fettsäuren Cholesterin-Ester Cholin-Ester (Acetylcholin z.B.) Lezithine Phosphorsäure-Ester Schwefelsäure-Ester
b) Carbohydrasen Aldolasen Hexosidasen (Oligasen) Polyasen	Kohlehydrate Hexosen Glycoside, Disaccharide Polysaccharide
c) Amidasen Urease Arginase Asparaginase Histidase Glutaminase Purindesamidasen Tryptophanase Aminoacylasen	durch Hydrolyse der ..C-N.. Bindung Harnstoff in Carbaminsäure + CO ₂ Arginin in Ornithin + Harnstoff ² Asparagin in Asparaginsäure + NH ₃ Histidin in Glutaminsäure + Ameisensäure + 2 NH ₃ Glutamin in Glutaminsäure + NH ₃ Aminopurine in Oxypurine + NH ₃ ³ Tryptophan in Indol + Alanin ³ Verbindungen von Aminosäuren mit sonstigen organischen Säuren
d) Proteasen Peptidasen Aminopeptidasen Carboxypeptidasen Dipeptidasen Polypeptidasen Aminopolypeptidasen Carboxy " Protaminasen Prolin-Peptidasen Proteinasen Pepsinasen Tryptasen Papainasen Gerinnungsfermente	die Peptidbindung Peptide Peptide mit freier Aminogruppe Peptide mit freier Carboxylgruppe Dipeptide Polypeptide Polypeptide mit freier Aminogruppe Polypeptide mit freier Carboxylgruppe Protamine Prolinhaltige Peptide und Proteine Proteine Proteine mit Tyrosin oder Phenylalanin und seitenständigen Carboxylgruppen Proteine mit Diaminomonocarbonsäuren Proteine ohne freie Aminogruppen Proteine unter Ausfällung
e) Thionasen	durch Hydrolyse der ..C-S.. Bindung
f) Nucleasen Ribonuclease Desoxyribonuclease	Nucleinsäuren Ribonucleinsäure Thymonucleinsäure

Tabelle 9: Einteilung der Fermente. (Fortsetzung)

Bezeichnung	Spalten bzw. Bewirken
g) Pherasen Amino(trans)pherasen Methyl(trans)pherasen Phospho(trans)pherasen Transacetylasen	durch Übertragung einzelner ruppen durch Austausch von Aminogruppen durch Austausch von Methylgruppen durch Austausch von Phosphorsäure zwischen 2 Substraten. durch Austausch der Acetylgruppe
<u>Desmolasen</u>	Aufspaltung fester Bindungen
a) Redoxasen Oxydasen Lactoflavinhaltige Pyridinhaltige Eisenporphyrinhaltige Kupferhaltige Reduktasen Katalasen Oxydoreduktasen Peroxydasen sonstige Oxydoreduk- tasen Mutasen hydrolysierende Redoxasen Aminosäureoxydasen	Oxydation und Reduktion Oxydation meist Wasserstoff- und Elektronen- transport meist Dehydrierung Elektronentransport meist Oxydation von Phenolderivaten Reduktion Reduktion von Wasserstoffsuperoxyd Oxydation und Reduktion gleichzeitig Reduktion von Peroxyden und Oxydation meist aromatischer Substrate Reduktion und Oxydation desselben Substrates gleichzeitig Oxydation oder Reduktion mit gleich- zeitiger Hydrolyse des Substrates Oxydation und Desaminierung gleich- zeitig
b) Carboxylasen einfache Carboxylasen oxydative Carboxylasen	Abspaltung von Kohlendioxyd Nur Decarboxylation Decarboxylation und Oxydation des Restsubstrates gleichzeitig
c) Dehydratasen Enolasen Carboanhydratasen sonstige Dehydratasen	Abspaltung oder Anlagerung von Wasser Enolisierung durch Wasserentzug Spaltung der Kohlensäure in Kohlen- dioxyd und Wasser Abspaltung oder Anlagerung von Wasser an sonstige Substrate
d) Isomerasen	Umwandlung von Substraten in isomere Verbindungen

mit niederen Alkoholen spalten, wie z.B. Aethylacetat oder Aethylbutyrat. Von den einfachen Esterasen ist bisher nur eine bekanntgeworden, die mit den Spurenelementen Berührung hat. Es ist dies eine aus der Schweineleber gewonnene und durch Kupfer aktivierbare Esterase. Ob dieses Ferment im menschlichen Körper vorkommt, ist noch unbekannt.

Die Lipasen bilden die nächste Untergruppe in der Fermenteinteilung. Sie spalten Glycerinester höherer Fettsäuren. Die Übergänge von den einfachen Esterasen zu den Lipasen sind fließend, so daß häufig beide Fermentgruppen als einheitliche Gruppe betrachtet werden. Ebensowenig wie die Lipasen weist die folgende Untergruppe, die Cholesterinasen (Cholesterin-Esterasen) Beziehungen zu den Spurenelementen auf.

Die nächste Untergruppe, die Cholinesterasen, spalten die Ester des Cholins. Am bekanntesten ist hier die Acetylcholinesterase (Acetylcholinase), die Acetylcholin aufspaltet. Daneben ist noch eine Cholinesterase bekannt, die auch höhere Ester des Cholins zerlegt. Diese wird vorwiegend in Serum, Pankreas und Leber gefunden, während die reine Acetylcholinesterase bisher in Erythrocyten, Gehirn und Nerven entdeckt werden konnte. Neben der Acetylcholinesterase, die Acetylcholin spaltet, konnte noch ein weiteres Ferment gefunden werden, die Cholinacetylase. Dieses Ferment baut Acetylcholin wieder auf, wozu die Acetylcholinesterase nicht befähigt ist. Die Cholinesterasen werden durch Eisen aktiviert (67, 997). Das Eisen soll dabei innerhalb des Fermentmoleküls in Hämform oder in Häm-ähnlicher Bindung vorliegen.

Die nächste Untergruppe bilden die Lezithinasen (Lezithasen), die aus Lezithin die Fettsäuren abspalten. Beziehungen zwischen den Spurenelementen und den Lezithinasen sind nicht bekannt. Beim Abbau der Lezithine greifen mehrere Fermente ineinander. Lezithinase A wandelt das Lezithin durch Abspaltung der ungesättigten Fettsäure in Lysolezithin um; Lezithinase B entzieht dem Lysolezithin dann die zweite Fettsäure. Das verbleibende Glycerocholinphosphat wird dann durch die Glycero-phosphatase in Glycerin und Cholinphosphat gespalten. Das Cholinphosphat wird durch die Cholinphosphatase schließlich zu Cholin unter Abspaltung der Phosphorsäure umgewandelt.

Trotzdem man dieses Ferment auch als Cholinesterase bezeichnen kann, wird es allgemein zu den Phosphatasen, der nächsten Untergruppe der Fermente gezählt.

Die Phosphatasen stellen eine Fermentgruppe dar, die äußerst vielfältig ist. Entsprechend ihrer Vielfalt sind auch die Bezeichnungen der Phosphatasen sehr uneinheitlich. Einmal werden sie nach ihrer Herkunft benannt (z.B. Leberphosphatase), dann nach dem pH-Optimum ihres Wirkungsspektrums (z.B. alkalische Phosphatase). Beide Benennungsarten werden auch kombiniert (z.B. neutrale Speichelphosphatase). Daneben findet sich die Bezeichnung nach der Art der gespaltenen Bindung, der sogenannten Bindungsspezifität (z.B. Pyrophosphatase). Als weitere Benennung findet sich die nach dem jeweils angegriffenen Substrat, der die sogenannte Substratspezifität zugrunde liegt. (z.B. Adenosintriphosphatase). Alle diese Bezeichnungsarten werden nun noch untereinander kombiniert, so daß im Einzelfall eine Vielzahl von Benennungen für ein und dasselbe Ferment möglich sind. Andererseits werden verschiedene Phosphatasen mit ein und derselben Bezeichnung benannt. Vermehrt wird dieser Wirrwarr noch dadurch, daß die Phosphatasen im Hinblick auf die Aktivierung und Hemmung durch Spurenelemente eine große Mannigfaltigkeit aufweisen.

In der Tabelle 10, S.45,46 u.47, wird versucht, einen Überblick über die Phosphatasen zu vermitteln. In dieser Tabelle werden auch die verschiedenen Elemente angeführt, die aktivierenden oder hemmenden Einfluß auf die Phosphatasen zeigen. Offensichtlich handelt es sich bei den Phosphatasen in jedem Fall um Metallproteide. Dabei zeigt sich, daß einzelne Elemente als Aktivatoren untereinander austauschbar sind. Hinsichtlich der zur vollen Fermentwirksamkeit erforderlichen Aktivatorenkonzentration bestehen aber dabei oft recht erhebliche Unterschiede. So wird beispielsweise die Adenosintriphosphatase von Mangan in einer optimalen Konzentration von 0,002 Mol aktiviert, bei Magnesium dagegen beträgt diese Konzentration 0,02 Mol. Darüber hinaus konnte in einzelnen Fällen gezeigt werden, daß sich durch Austausch der Aktivatoren die Substratspezifität einzelner Phosphatasen ändern kann. Diese Zusammenhänge sind aber noch weitgehend unerforscht.

Tabelle 10: Einteilung der Phosphatasen.

A) Einteilung nach der Herkunft:				
Bezeichnung		aktiviert durch		
Nierenphosphatase		Mg, Fe, Co, Mn, Zn,	(207, 241, 584, 781)	
Leberphosphatase		Mn, Mg, Fe, Co, Ni, Cd	(51, 52)	
Muskelphosphatase			(584, 585)	
Gehirnphosphatase		Mg, Mn	(119)	
Darmphosphatase		Zn	(287)	
Prostataphosphatase		Mg		
Blutplättchenphosphatase				
B) Einteilung nach der Bindungsspezifität:				
Bezeichnung		Aktivator	gespaltene Bindung	Hauptvorkommen
Phosphomonoesterasen			nur Mono-Ester der Phosphorsäuren	
Ortho-phosphomono-esterasen			Mono-Ester der Orthophosphorsr.	Knochen, Darm Niere
Meta-phosphomono-esterasen (51, 52)	Ca, Mn, Fe, Co, Mg, Ni, Cd		Mono-Ester der Metaphosphorsr.	Leber, Niere
Pyro-phosphomono-esterasen (52)	Mg, Co, Fe, Mn, Ni		Mono-Ester der Pyrophosphorsr.	Leber, Niere, Darmschleimhaut
Polyphosphomono-esterasen (52)	Mg, Fe, Co		Mono-Ester der Polyphosphorsr.	Leber
Phosphodiesterasen			eine der beiden Bindungen in einer zweifach veresterten Phosphorsr.	
Ortho-Phosphodi-esterasen			Orthophosphorsr.-Ester	Leber, Niere
Sonstige Phosphodi-esterasen			Di-ester der übrigen Phosphorsrn.	(teilweise identisch mit den entspr. Mono-esterasen)
C) Einteilung nach dem pH-Optimum des Wirkungsspektrums.				
Bezeichnung	pH-Optimum	Aktivator	Hemmung	Vorkommen
a) Orthophosphomonoesterasen: (103, 183, 184, 185, 344, 351, 545, 584, 839, 207, 241, 581, 781, 829, 874)				
alkalische Phosphatase I	8,6 - 9,4	Mg, Mn, Zn, Co, Ca,	Ag, Hg, La Be, -SH	Knochen, Niere, Darm, Drüsen u.a.
alkalische Phosphatase II	9 u. 5	Fe, Ni, Co, Mn Ca, Mg, Zn, Hg	V, Cd, Pt Be	Knochen, Niere Leber u.a.
alkalische Phosphatase d. Leukocyten	9 - 9,5			Knochenmark u. Leukocyten
neutrale Phosphatase	6 - 7	Mn, Mg		Erythrocyten Speichel

Tabelle 10: Einteilung der Phosphatasen (Fortsetzung)

Bezeichnung	pH-Optimum	Aktivator	Hemmung	Vorkommen
saure Phosphatase	5-6	Mn, Mg		Muskel
saure Phosphatase	5-6	Mn, Mg	F	Prostata
saure Phosphatase	5,6	Mn, Mg		Erythrocyten
saure Phosphatase	5,6			Knochenmark u- Leukocyten
saure Phosphatase	5,5	Mg		Leber
saure Phosphatase	5 - 5,5		F	Leber, Prostata
saure Phosphatase	4			Knochenmark, Leu- kocyten
saure Phosphatase	3,4-4,2		Mg	Leber
saure Phosphatase	3			Lymphknoten
saure Phosphatase	?	Mn, Mg, J, Br, As		?
Die einzelnen sauren Phosphatasen werden nach ihrem Vorkommen benannt, z.B. saure Muskelphosphatase.				
b) Sonstige Phosphatasen:				
alkalische Pyrophosphatase				Leber
D) Einteilung nach der Substratspezifität:				
Bezeichnung:	angegriffenes Substrat	Aktivator	Bemerkungen	
Glycerophosphatasen (Monoesterase) (51,52)	spalten Glycerophosphate in Glycerin+Phosphorsr.	Mn, Mg, Fe Co, Ni	Cd hemmt	
Hexose-Monophosphatasen	spalten Hexose-phosphorsäure-Ester			
Hexosediphosphatasen	spalten eine der beiden Bindungen einer mit Phosphorsr. zweifach veresterten Hexose		Leber Niere	
Phosphoaminasen Phosphoamidasen Phosphoproteinphosphatasen (269)	spalten Amino-phosphorsr. Amide der Phosphorsrn. spalten Phosphorsr. aus Proteinen ohne vorhergehende Eiweiß-Hydrolyse	Mg, Mn, Ca Ba, Vit. C	Niere Milz	
Phosphoacylasen	spalten Verbindungen der Phosphorsr. mit organischen Sn.		Muskel Leber	
Nucleotidasen Polynucleotidasen	entziehen Nucleinsrn. u. Polynucleotiden die Phosphorsäure		Darm, Leber, Pankreas	
Mononucleotidasen (Monoesterase)	dephosphorylieren Mononucleotide		Hoden	
Cholinphosphatasen	spalten Phosphorsr. aus Cholinphosphat u. Cholin-glycerophosphat		Darm	

Tabelle 10: Einteilung der Phosphatasen (Fortsetzung)

Bezeichnung:	angegriffenes Substrat	Aktivator	Bemerkungen
Adenosintriphosphatasen	dephosphorylieren Adenosintriphosphat(ATP) u. Inosintriphosphat		
Adenylpyrophosphatase (207,529,546, 591)	spaltet aus ATP eine Phosphorsr. ab	Mn, Ca, Mg, Fe, Ba, Be	Muskel Darm
Apyrase	wandelt ATP durch Abspalten zweier Phosphorsrn. in Adenylsr.		Muskel

Durch die Aktivierbarkeit der Phosphatasen durch eine ganze Reihe von Metallen (32,103,105,183,274,287,591,751,874,1122, 1161) läßt sich ohne weiteres die Tatsache erklären, daß sich eine große Anzahl von Spurenelementen als ausgesprochen phosphatatisch erweist. Darunter versteht man die Beeinflussung derjenigen Teile des allgemeinen Stoffwechsels, an denen Phosphorsäure in irgendeiner Form beteiligt ist.

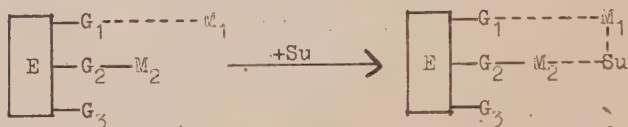
Die Tatsache, daß das gleiche Substrat von verschiedenen Phosphatasen in genau derselben Weise gespalten werden kann, bezeichnet man als Isodynamie. Bei keiner anderen Fermentart sind derart viele isodynamie Einzelenzyme gefunden worden wie bei den Phosphatasen.

Innerhalb des Körpers sind die einzelnen Phosphatasen auf sämtliche Organe und Körperflüssigkeiten verteilt, wobei das Sperma die höchste Phosphatasekonzentration des Körpers aufweist. Der Normalgehalt beträgt hier im Durchschnitt 2600 Einheiten pro ccm.

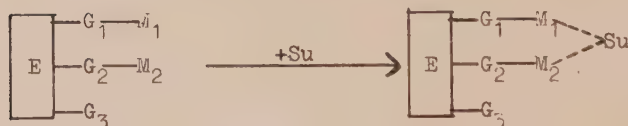
Im Vordergrund der hemmenden Wirkung auf Phosphatasen steht neben dem Fluor das Beryllium. Beryllium hemmt z.B. die alkalische Phosphatase I noch in einer Konzentration von 10^{-6} Mol. (351,545). Dies ist wohl die Ursache dafür, daß Beryllium bei Überzufuhr Rachitis- und Sarkomerzeugend wirken kann (351,545). Daneben sei aber bemerkt, daß dieses Element in der Lage ist, andere Phosphatasen, etwa die Adenylpyrophosphatase (546), zu aktivieren. Am Rande erwähnt sei auch, daß verschiedene Phos-

phatasen durch Aminosäuren gehemmt werden können (125); eine derartige Hemmung wird durch Überzufuhr von aktivierenden Metallen aufgehoben, so daß ihr Mechanismus wahrscheinlich in einer Blockade der aktivierenden Metalle besteht. Angeregt durch die mannigfaltige Wirkung der Metalle auf die Phosphatasen, sei sie nun hemmender oder aktivierender Natur, wurden die verschiedensten Phosphatasemodelle konstruiert, von denen die von Cloetens wohl diejenigen sind, die der Wirklichkeit am nächsten kommen. In Abbildung 1 sind zwei dieser Modelle in leicht modifizierter Form wiedergegeben.

Abbildung 1 : Phosphatase-Modelle (183,184,185,1126).



Phosphatase 1



Phosphatase 2

Erklärung: E : Fermenteiweiß

Su : Substrat

M₁ : aktivierendes Metall

M₂ : 2.aktivierendes Metall, verschieden von M₁
und von Magnesium

G₁, G₂, G₃ : metallbindende Molekülgruppen

M₂ ist in beiden Fällen durch G₂ fest an E gebunden und nur schwer abtrennbar. G₃ kann bestimmte Metalle binden, die dadurch das Ferment hemmen. Bei der Phosphatase 1 ist M₁ durch G₁ ganz locker an E gebunden und sehr leicht abtrennbar. Auch bei der Phosphatase 2 ist M₁ leichter abtrennbar als M₂.

Beispielsweise konnte eine alkalische Phosphatase II entdeckt werden, die dem Phosphatasemodell 2 entspricht. Sie enthält als M_2 Zink (185). Als M_1 waren Kalzium, Magnesium, Mangan, Kobalt und Nickel wirksam. Künstlich konnten auch Kobalt und Quecksilber als M_2 in das Molekül eingebaut werden. Ob diese Aktivatoren für dieses Ferment auch natürlich vorkommen, ist noch ungeklärt. Bei den Phosphatasen vom Modelltyp 2 bleiben beide aktivierende Metalle während der Katalyse fest mit dem Fermenteiweiß verbunden.

Die Konstruktion der Modellphosphatase 1 beruht auf der Beobachtung, daß einzelne Phosphatasen zu Beginn ihrer katalytischen Wirkung einer Dissoziation unterliegen, in deren Verlauf M_1 aus dem Molekülverband ausscheidet. Das eliminierte Metall reagiert nun mit dem Substrat. Der M_1 -Substrat-Komplex wird nun erneut durch G_1 an das Fermentmolekül gebunden. Nach Beendigung der Reaktion lösen sich das Substrat, bzw. seine Bruchstücke wieder vom Fermentmolekül, wobei M_1 beim Ferment verbleibt. Da aber durch die ständig erneute Dissoziation des Fermentmoleküls M_1 gelegentlich auch von fermentfremden Substraten gebunden werden kann, ist es verständlich, daß dieses Metall im Überschuß vorliegen muß. Beispielsweise ist die Beseitigung der hemmenden Wirkung von Aminosäuren auf Phosphatasen durch Zugabe von Metallionen ohne weiteres dadurch zu erklären, daß verschiedene Aminosäuren das eliminierte M_1 binden können.

Die früher auch als Heterophosphatasen bezeichneten Phosphorylasen stellen keine Esterasen und damit keine Phosphatasen im eigentlichen Sinne dar. Sie gehören mit zur Gruppe der Pherasen (344) und werden dort besprochen.

Die nächste Untergruppe der Fermente, die Sulfatasen, konnten zwar in allen Organen nachgewiesen werden, zeigten aber in keinem Falle irgendeine Beziehung zu den Spurenelementen.

Die Carbohydrasen, die die nächste große Gruppe der Hydrolasen bilden, spalten durch Hydrolyse die Kohlenhydrate. Die erste Untergruppe, die Aldolasen, spalten Monosaccharide (Hexosen) in Triosen und leiten so die Umwandlung in Milchsäure ein. Deshalb werden sie gelegentlich auch als 1. Gärungsferment bezeichnet. Früher gebrauchte Synonyma sind Hexasen, Zymo-

hexasen, Zymasen. Diese Bezeichnungen werden heute allgemein nur noch für die bei den Hefepilzen gefunden Aldolasen angewandt. Innerhalb des menschlichen Körpers konnte bis heute nur eine Aldolase, die sogenannte Muskelaldolase, näher bestimmt werden. Ihr Molekulargewicht beträgt 150000, ihre Umsatzzahl bei 38°Celsius 10100. Unter der Umsatzzahl versteht man die Anzahl der von einem Molekül des Fermentes in einer Minute umgesetzten Substratmoleküle (345, 986). Die Muskelaldolase wird durch Eisen, aber auch durch andere zweiwertige Metalle aktiviert. Im Gegensatz zur Hefe-Zymohexase haftet bei der Muskelaldolase das aktivierende Metall fest am Fermentmolekül (1079, 1081). Erwähnt sei noch, daß sich die Wirkung der Aldolasen nicht ausschließlich auf Hexosen beschränkt. Innerhalb des Stoffwechsels beim Menschen spielt dies aber keine Rolle. Die Hexosidasen oder Oligasen weisen keinerlei Beziehungen zu Spurenelementen auf. Dagegen werden von den Polyasen, die Polysaccharide spalten, die Amylasen durch Spurenelemente aktiviert. Wir unterscheiden α - und β -Amylase, je nach dem ob das Ferment aus Stärke α - oder β -Maltose bildet. Der natürliche Aktivator der beiden Amylase-Formen ist das Chlor in Ionenform (344). Auch Brom-, Jod- und Fluorionen können die Amylasen aktivieren, allerdings schwächer als der natürliche Aktivator (986, 997). Setzt man die Aktivierungsintensität des Chlors gleich 1, so beträgt die des Broms 0,9 und die des Jods 0,5 (52); Fluor aktiviert noch schwächer (52). Meistens wird nicht zwischen α - und β -Amylase unterschieden, sondern die Amylasen nach ihrer Herkunft benannt, also Speichel-, Magen-, Pankreas- und Muskel-Amylase (344, 986). Dabei stellt die Speichelamylase weitgehend reine α -Amylase dar. In welchem Grad die übrigen Amylasen des Körpers Gemische darstellen, ist noch nicht endgültig entschieden. Das Molekulargewicht der α -Amylase beträgt etwa 45000.

Zu den Polyasen zählen auch die Hyaluronidasen oder Mucinasen. Die durch Mangan aktivierbare Mucopolysaccharase gehört hierher.

Die nächste Fermentgruppe bilden die Amidasen. Sie zeigen eine desaminierende Wirkung, weswegen sie auch als Desaminasen bezeichnet werden. Sie weisen alle eine sehr enge Substratspezi-

fität auf. Das erste Ferment dieser Gruppe, die Urease, spaltet Harnstoff in Ammoniak und Carbaminsäure, die spontan in Ammoniak und Kohlendioxyd zerfällt. Im menschlichen Organismus konnte das Ferment bisher nur in der Magenschleimhaut (344) in geringer Menge gefunden werden. Es wird durch Schwermetalle in seiner Wirkung gehemmt (786); diese Hemmung wird durch verschiedene Kolloide (Proteine, Aminosäuren, Gummi arabicum etc.) aufgehoben oder abgeschwächt. Ansonsten zeigt das Ferment keine Beziehungen zu Spurenelementen. Dagegen weist die Arginase, das nächste Ferment dieser Gruppe, enge Beziehungen zu den Spurenelementen auf. Arginase spaltet das natürlich vorkommende L-Arginin in Ornithin und Harnstoff. D-Arginin wird von diesem Ferment nicht angegriffen (874). Das Ferment kann in vielen Organen gefunden werden (997), vor allem in der Leber (207, 227, 398, 487, 650, 997), der Milz (207) und der Niere (207). Allem Anschein nach wird die Arginase nur in den Zellkernen gebildet. Auffallend ist dabei, daß sie eine kräftige antimittotische Wirkung besitzt, die etwa der des Colchicins gleichkommt (45). Aktiviert wird die Arginase von einer ganzen Reihe von Elementen, so von Mangan (2, 32, 207, 227, 591, 827, 874, 986, 997), Kobalt (52, 207, 487, 650, 791, 986, 997), Nickel (52, 650, 997, 207, 791, 986), Eisen (52, 986, 997), Cadmium (238, 240, 344, 567, 986) und Vanadium (986), während Silber und Quecksilber hemmend wirken. Bei der Aktivierung spielt Vitamin C eine begünstigende Rolle. Mangan hat sich als der natürliche Aktivator erwiesen (52, 241, 286, 287, 388, 487, 581, 650, 943, 1020). Noch in einer Konzentration von 3×10^{-4} Mol reicht es vollständig zur Fermentaktivierung aus.

Die Asparaginase, die Histidase, die Glutaminase und die Purin-desamidasen besitzen keine Beziehungen zu den Spurenelementen. Die häufig zu den Amidasen gerechneten Aminotransferasen gehören zu den Phoraseren und werden dort besprochen. Zu den Amidasen rechnet man auch die Aminoacylasen und die Tryptophanase, obwohl beide keine Amidasen im eigentlichen Sinn darstellen. In beiden Fällen liegt keine Desaminierung vor. Da aber die beiden Fermente auch anderswo nur schwierig einzuordnen sind, nimmt man diese Ungenauigkeit mit in Kauf.

Die Aminoacylasen, von denen bisher nur die Hippur(ic)ase

(Histozytm) bekannt ist, spalten die Verbindungen von Aminosäuren mit organischen Säuren in ihre beiden Bestandteile. Irgendeine Bedeutung der Spurenelemente für diese Fermente ist nicht bekannt. Die Tryptophanase spaltet Tryptophan in Indol und Alanin. Aus *Escherichia coli* konnte eine Tryptophanase gewonnen werden, die außer durch Kalium- und Ammonium-Ionen auch durch Rubidium-Ionen aktivierbar ist (382). Inwieweit im menschlichen Organismus eine eigene Tryptophanase überhaupt vorkommt, und ob diese dann ebenfalls durch Rubidium aktivierbar ist, ist noch völlig ungewiß.

Die nächste Gruppe der Fermente, die Proteasen, werden auch mit den Amidasen zusammen als Aminasen bezeichnet. Das Wesen der Proteasen besteht in der Hydrolyse der Peptidbindung (948). Die einfachsten Proteasen stellen die Peptidasen dar. Sie werden unterteilt in Amino-, Carboxy- und Dipeptidasen. Ferner gehören dazu die Polypeptidasen, sowie die Protaminasen. Alle die genannten Fermente sind Exo-Peptidasen. Im Gegensatz dazu werden die Proteinasen auch als Endo-Peptidasen bezeichnet, weil sie in der Lage sind, die Peptidbindung innerhalb einer Peptidkette zu spalten. Die Exopeptidasen vermögen dagegen nur endständige Aminosäuren abzuspalten. Die Amino-Peptidasen verlangen das Vorhandensein einer freien Aminogruppe in unmittelbarer Nachbarschaft der zu spaltenden Peptidbindung. Die Carboxy-Peptidasen dagegen können nur solche Peptidbindungen spalten, in deren Nachbarschaft sich eine freie Carboxylgruppe befindet. Die Dipeptidasen verlangen die Nachbarschaft beider Gruppen, können also nur Dipeptide spalten. Sowohl die Amino-, wie auch die Carboxy-Peptidasen können aber auch Dipeptide spalten, was häufig zur Verwechslung dieser Peptidasen mit den eigentlichen Dipeptidasen Anlaß gibt. Auch bei den Polypeptidasen unterscheidet man Amino- und Carboxy-Polypeptidasen, je nach Art der freien Gruppe, die der zu spaltenden Peptidbindung benachbart ist.

Die Peptidasen kommen innerhalb des Körpers in fast allen Organen und Körperflüssigkeiten vor (315, 398). Die daraus gewonnenen Peptid-spaltenden Fermente erweisen sich als Gemische mehrerer Peptidasen (654), so daß die Benennung nach dem Herkunfts-Organ ungenau ist. Doch finden sich auch in neuerer

Zeit noch gelegentlich derartige Bezeichnungen, etwa Serumpeptidase (609) oder Darmschleimhaut-Peptidase. Genauer ist schon die Benennung nach dem gespaltenen Substrat. Hier muß aber erwähnt werden, daß die Peptidasen nicht streng substratspezifisch wirken, wie z.B. die Amidasen. Dies gibt dann Anlaß zu Verwechslungen oder Doppelbenennungen. Derartige gleichartig wirkende Peptidasen unterscheiden sich häufig in ihrer Aktivierbarkeit sehr erheblich. Sämtliche bis jetzt gefundenen Peptidasen erwiesen sich als Metall-Proteide (2,92,93,94,241,248,274,315,381,581,609,654,798,874,917,944,947,950,986,997). Dabei ergab sich die Tatsache, daß die Wirkungsweise ein und derselben Peptidase sich mit Änderung des aktivierenden Metalls ebenfalls änderte.

Ferner ist es von Bedeutung, daß einzelne Peptidasen nur die (meist natürlich vorkommende) L-Form, andere nur die D-Form, wieder andere beide Formen der stereoisomeren Aminosäuren aus Peptiden herauslösen. Man kann demnach D-, L- und DL-Peptidasen unterscheiden (659). Dabei ist es auffallend, daß sämtliche Peptidasen zur Spaltung der L-Form durch Mangan und Magnesium gleicherweise aktiviert werden können, soweit sie von diesen Elementen überhaupt aktiviert werden. Zur Aktivierung der D-Peptidasen ist Magnesium nicht in der Lage, auch nicht bei DL-Peptidasen. (Hier kann durch Magnesium aktivierte D-L-Peptidasen nur die L-Form angegriffen werden). Mangan dagegen kann die D-Peptidasen gut aktivieren (874). Im einzelnen wurden bisher folgende Peptidasen aus den einzelnen Peptidasegemischen isoliert:

L-Leucin-Amino-Exo-Peptidase: Dieses Ferment wird allgemein kurz als Leucylpeptidase (92,93,986,997) bezeichnet. Es spaltet, soweit bisher bekannt ist, nicht nur L-Leucin aus Peptiden, sondern auch andere Aminosäuren. So zerlegt es neben L-Leucylglycin und L-Leucylglycylglycin auch Glycyl-L-Leucylglycin, Alanylglycin und Alanylglycylglycin. Vorwiegend scheint Mangan (92,93,917,948,997) oder Magnesium (93,948,997) der natürliche Aktivator zu sein (950,986), doch wird es auch durch Eisen, Kobalt und Zink aktiviert (944,946,948).

Daneben wurde eine weitere L-Leucin-Amino-Exo-Peptidase gefun-

den, die, soweit bisher bekannt, nur L-Leucylglycin spaltet und nur durch Magnesium aktivierbar ist (944).

Ferner wurde eine Alanylglycin-spaltende Peptidase isoliert, die aber möglicherweise mit der erstgenannten Leucylpeptidase identische ist, von der sie sich auch hinsichtlich der Aktivierbarkeit nicht unterscheidet (315).

Weiterhin konnte eine Peptidase entdeckt werden, die neben L-Leucylglycin auch die D-Form spaltet, also eine DL-Leucylpeptidase. Dieses Ferment wird durch Mangan, Zink oder Eisen aktiviert.

Eine weitere, Glycylglycin-apaltende Peptidase konnte rein dargestellt werden, deren natürlicher Aktivator Kobalt ist (315, 946, 948). Darüber hinaus wird sie nur noch von Mangan sehr schwach aktiviert (315, 948).

Eine besonders substratspezifische Peptidase, und zwar eine Dipeptidase, stellt die Carnosinase dar. Sie spaltet Carnosin in Histidin und β -Aminopropionsäure. Das Ferment ist vorwiegend im Muskel zu finden und hat als natürlichen Aktivator das Zink (381). Neben Zink besitzt nur noch Mangan aktivierende Wirkung auf dieses Ferment (381, 948).

Daneben konnte noch die Dehydro-Dipeptidase aus der Niere isoliert werden, die ausschließlich dehydrierte Dipeptide spaltet, z.B. Glycyldehydrophenylalanyl. Die dehydrierten Peptide werden zu Aminosäure, Ketosäure und Ammoniak gespalten. Neben der Peptidspaltung findet also gleichzeitig eine Desaminierung statt. Das Ferment wird durch Zink aktiviert (1172), seine biologische Bedeutung ist aber noch fraglich.

Daneben konnte ebenfalls aus der Niere noch eine sogenannte Ansero-Dipeptidase isoliert werden, die durch Eisen aktiviert wird. Über die Wirkung dieser Peptidase besteht noch weitgehend Unklarheit.

Im allgemeinen scheinen die Carboxypeptidasen vorwiegend durch Magnesium (344, 947), die Aminopeptidasen durch Mangan und die Dipeptidasen durch Kobalt, Mangan oder Zink aktiviert zu werden. Diese Regel wird aber im Einzelfall ab und zu durchbrochen.

Die Dipeptidasen leiten ohne scharfen Übergang zu den Polypeptidasen über. Auch die Carboxypolypeptidasen sind vorwiegend durch Magnesium aktivierbar. Insgesamt konnten bisher Magne-

sium (274), Zink (274), Mangan (274), Kobalt (2,274) und Eisen als Aktivatoren einzelner Poly-Peptidasen gefunden werden. Am Rande sei bemerkt, daß den Aminopolypeptidasen eine teilweise "Intrinsic Factor Aktivität" zukommt (18).

Zu den Peptidasen zählen ferner die Protaminasen, deren Wirkung vor allem auf der Abspaltung endständiger Argininreste aus den Protaminen beruht. Diese Gruppe der Peptidasen weist keine Beziehungen zu den Spurenelementen auf.

Als letztes zählen schließlich die Prolin-absplattenden Peptidasen zu dieser Untergruppe. Die Prolinase spaltet Peptide, bei denen die Carboxylgruppe des Prolins mit der Aminogruppe einer anderen Aminosäure verbunden ist, während die Prolidase solche Peptide spaltet, in denen die Iminogruppe des Prolins mit der Carboxylgruppe einer anderen Aminosäure die Peptidbindung bildet. Man kann deshalb die Prolinase als Aminopeptidase, die Prolidase als Carboxypeptidase bezeichnen. Dabei können einmal beide Fermente als Dipeptidasen wirken, da sie außer Prolindipeptiden auch andere Dipeptide, z.B. D-Leucalglycin und N-methyl-Leucylglycin spalten. Daneben wirken aber die beiden auch als Endopeptidasen, da sie auch innerhalb einer Peptidkette eingreifen können, um Prolin daraus zu lösen. Die beiden Fermente stellen also eine Art Zwitter zwischen den sonst scharf getrennten Exo- und Endopeptidasen dar. Beide Prolinpeptidasen werden durch Mangan aktiviert (315,944,948,986,997).

In allen bisher bekannten Fällen ist das die Peptidase aktivierende Element reversibel dissoziierbar. Die Wirkung von Hemmstoffen, z.B. Cystein, ist ähnlich wie bei manchen Phosphatasen, durch Abfangen des dissoziierten Elementes zu erklären. Es stellt also einen Trugschluß dar, wenn man aus der enthemmenden Wirkung von im Überschuß gegebenen Aktivatoren (798) den Schluß ziehen will, daß die aktivierende Wirkung bei den Peptidasen nur in einer Enthemmung besteht (737).

Auffallend ist auch die Altersabhängigkeit vieler Peptidasen. So nimmt z.B. die Wirkung der Serumdipeptidasen beim Menschen im Laufe des Lebens ab, die der Serum-Polypeptidasen bleibt aber unverändert (3). Ferner ist im Alter die Aktivierbarkeit durch einzelne Elemente geringer (3). Logischerweise nimmt damit auch der Einwirkungsgrad hemmender Stoffe, etwa des

Cysteins, ab (3). Wenn man daher die im Alter herabgesetzte Cystein-hemmbarkeit einzelner Peptidasen als Beweis für die Behauptung anführt, daß die Aktivierbarkeit der Peptidasen eben doch nur eine Enthemmung darstelle, so verwechselt man offenbar die Ursache mit der Wirkung. Wahrscheinlich handelt es sich um altersbedingte Veränderungen im Fermenteiweiß, die uns von anderen Eiweißen her durchaus geläufig sind.

Im Gegensatz zu den Peptidasen, die mit Ausnahme der Prolin-Peptidasen ausschließlich Exopeptidasen sind, stellen die Proteinasen reine Endopeptidasen dar. Sie spalten also die Peptidbindung nur innerhalb einer Peptidkette. Von den einzelnen Proteinasen, die bisher im Organismus gefunden wurden, zeigten lediglich die Kathepsine Beziehungen zu den Spurenelementen. Bisher konnten vier verschiedene Kathepsine isoliert werden, die alle demselben Wirkungsmodus unterliegen. Die Kathepsine stellen ihrer Wirkung nach Papainasen dar. Sie werden normalerweise durch Glutathion aktiviert. Fehlt aber der natürliche Aktivator, so können sie auch durch Ascorbinsäure in Verbindung mit Eisen aktiviert werden. Ob dies aber im menschlichen Körper eine Rolle spielt, ist sehr fraglich. Ebensowenig wie die übrigen Proteinasen zeigen die Gerinnungsfermente Beziehungen zu den Spurenelementen.

Auch die nächste Fermentgruppe, die Thionasen, besitzen keine derartigen Beziehungen. Von der nächsten Gruppe, den Nucleasen, konnte bisher nur die Desoxyribonuclease als metallaktiviertes Ferment nachgewiesen werden. Dabei können Mangan (997), Magnesium (997), Kobalt oder Eisen die Rolle des Aktivators übernehmen. Welches der genannten Metalle als natürlicher Aktivator in Frage kommt, ist noch unklar. Die Desoxyribonuclease spaltet die Thymonucleinsäure in Mononucleotide auf, wobei sie vorwiegend pyrimidinhalige Oligo- und niedermolekulare Poly-Nucleotide herauslöst.

Die letzte Fermentgruppe der Hydrolasen stellen die Pherasen dar. Im Grunde genommen sind sie keine Hydrolasen, werden aber wegen ihrer ähnlichen Wirkung dazu gezählt. Die erste Untergruppe dieser Fermente, die Amino(trans)pherasen oder Transaminasen übertragen Aminogruppen von einem Substrat auf das andere. Bisher konnten zwei verschiedene Aminopherasen im Organismus ge-

funden werden. Die Glutamotransferase benützt vorwiegend Glutamin, die Aspartotransferase vorwiegend Asparagin als Lieferant der Aminogruppen. Die Wirkung der beiden Fermente ist aber nicht streng auf die beiden erwähnten Aminosäuren beschränkt. Beide Fermente werden durch Kupfer aktiviert (892).

Für die Methyl(trans)phasen oder Transmethyhasen konnte eine Bedeutung der Spurenelemente bisher nicht nachgewiesen werden, ebensowenig für die Transacetyhasen.

Von den zahlreichen Phosphoryhasen (344) sind bisher nur einige bekannt, die Beziehungen zu den Spurenelementen aufweisen. Im Vordergrund steht hier die sogenannte Muskelphosphorylase, die zum Glycogenabbau erforderlich ist. Ihre Wirkung wird durch die Gleichung Glycogen + Adosintriphasat = Glucosephosphorsäure + Adosindiphosphat + Glycogenrest ausgedrückt. Das Molekulargewicht des Fermentes beträgt rund 400000, seine Umsatzzahl bei pH 7 und 30°Celsius 40000. Aktiviert wird das Ferment vom Magnesium, Mangan oder Kobalt (193,834).

Auch die sogenannten Hexokinasen, die Bezeichnung Hexosephosphoryhasen wäre wohl besser, sind Phosphoryhasen. Sie übertragen die Phosphorsäure von Adosintriphasat auf Hexosen, wobei ebenfalls Adosindiphosphat zurückbleibt. Diese Fermente werden durch Magnesium aktiviert, doch ist wegen der Ähnlichkeit dieser Fermente mit der Muskelphosphorylase zu vermuten, daß auch sie durch Spurenelemente zum mindesten ersatzweise aktiviert werden können. In gleicher Weise wirkt die sogenannte Adosinkinase (173), die wohl besser als Adosinphosphorylase zu bezeichnen wäre.

Dieses Ferment katalysiert die Reaktion

Adosin + Adosintriphasat = Adosindiphosphat + Adosinmonophosphat.

Dieses Ferment, das bisher in der Leber und in der Niere entdeckt werden konnte, wird neben Magnesium auch durch Mangan aktiviert (173).

Die zweite große Gattung der Fermente bilden die Desmolasen.

Sie werden so genannt, weil sie in der Lage sind, festere Bindungen aufzuspalten. Im Gegensatz zu den Hydrolasen ist bei den Spaltungen durch Desmolasen meist ein erheblicher Energiegewinn zu verzeichnen. Dabei sind die Desmolasen in ihrer Vielfalt und

Verschiedenartigkeit sehr schwer zu überblicken. Als erste Gruppe des Desmolases werden jene Fermente zusammengefaßt, die Oxydation und Reduktion im Körper katalysieren. Man bezeichnet diese Fermente allgemein als Redoxasen. Damit bringt man zum Ausdruck, daß Oxydation und Reduktion nie für sich allein stehen, sondern stets miteinander verbunden sind. Die erste Untergruppe der Redoxasen umfaßt die oxydativen Redoxasen, das heißt jene Fermente, die ein Substrat im Sinne einer Oxydation beeinflussen, wobei sie selbst reduziert werden und durch weitere Fermente wieder oxydiert werden müssen. Dabei können wir drei Arten der Oxydation unterscheiden. Einmal erfolgt die Oxydation durch Aufnahme von Sauerstoff, dann durch Abgabe von Wasserstoff (Dehydrierung) und schließlich durch Abgabe von Elektronen. Demgemäß lassen sich die Oxydasen im engeren Sinn, die Dehydrogenasen und die Elektronen-Oxydasen unterscheiden. Am häufigsten sind dabei die Dehydrogenasen anzutreffen, so daß man früher glaubte, die Oxydationsvorgänge im Körper wären reine Dehydrogenationen, wobei dem Sauerstoff lediglich die Rolle eines passiven Wasserstoff-Acceptors zukäme (344). Inzwischen hat sich aber herausgestellt, daß die primäre Funktion aller Oxydasearten dieselbe ist, nämlich der Entzug eines Elektrons aus dem Substratmolekül. Sekundär erst wird dieser Elektronenverlust ausgeglichen, wobei die Oxydase beim Ausgleich mitbeteiligt sein kann oder nicht. Dadurch läßt es sich erklären, daß einzelne Oxydasen sowohl als reine Elektronen-Oxydasen wirken können, am Ausgleich also unbeteiligt sind, als auch durch Aufnahme eines Wasserstoffions oder durch Abgabe einer Hydroxylgruppe den Ausgleich selbst bewirken können. Eine scharfe Trennung zwischen Oxydasen, Dehydrogenasen und Elektronen-Oxydasen ist also nicht möglich. So ist es verständlich, daß ein und dasselbe Ferment einmal als Oxydase, dann als Dehydrogenase bezeichnet wird. Zudem ist im Einzelnen der Reaktionsablauf der Oxydation noch ungeklärt; nur für wenige Fermente konnte er gesichert werden. Aus diesem Grunde kann auch die folgende Aufzählung jener Oxydasen, die Beziehung zu Spurenelementen aufweisen, nicht nach dem Gesichtspunkt der Reaktionsart geordnet werden. Da von den allermeisten Oxydasen der Aufbau des Cofermentes weitgehend bekannt ist, ist die Einteilung

dieser Fermente nach dem Aufbau der Cofermente durchaus möglich. Demnach lassen sich unterscheiden (1077,297)

1.)	Gelbe Oxydationsfermente (Lactoflavinhaltig)
2.)	Pyridinhaltige Oxydasen
3.)	Eisenporphyrin-haltige Oxydasen
4.)	Kupfer-haltige Oxydasen.

Tabelle 11:
Einteilung der
Oxydasen.

Die Cofermente der Pyridinhaltigen Oxydasen werden meist als Codehydrogenasen bezeichnet, wobei man bisher eine Codehydrogenase I und II isolieren konnte. Es sei aber darauf hingewiesen, daß es auch Dehydrogenasen gibt, die keine Codehydrogenase enthalten, sondern andersartige Cofermente, z.B. Lactoflavin.

In diesem Zusammenhang sei darauf aufmerksam gemacht, daß in der deutschsprachigen Literatur die Dehydrogenasen gewöhnlich als Dehydrasen bezeichnet werden (die Codehydrogenasen entsprechend als Codehydrasen), eine Benennung, die der Wirkung des Fermentes nicht entspricht und Anlaß zu Verwechslungen mit den Anhydratase bildet.

Die Oxydasen werden häufig auch als Atmungsfermente bezeichnet. Diese Benennung ist ebenfalls nicht exakt, da ja zur Atmung nicht allein oxydative Vorgänge gehören, sondern sämtliche Reaktionen, die innerhalb des intermediären Stoffwechsels ablaufen.

Zu den Flavin-haltigen Oxydationsfermenten gehört die Xanthinoxydase. Dieses Ferment oxydiert Hypoxanthin zu Xanthin und weiter zu Harnsäure. Im menschlichen Organismus konnte das Ferment bisher in Leber und Darm gefunden werden (874). Die Xanthinoxydase besitzt 2 Wirkgruppen innerhalb ihres Cofermentes. Eine Wirkgruppe stellt das Flavin dar, die andere enthält Molybdän, das dabei fest an das Coferment gebunden ist (874). Das Verhältnis im Molekül beträgt dabei 2 Mol Flavin zu 1 Mol Molybdän.

In ähnlicher Weise sind beim Butyryl-Coenzym-A 2 Atome Kupfer je Molekül Flavin im Ferment vereinigt. Das Ferment gehört zu den Coenzymfaktoren (Diaphorase), die als Reaktionsvermittler in die Oxydationskette eingebaut sind. Im Vordergrund steht die Vermittlung zwischen den Codehydrogenasen und den Cytochromen. Ob es sich bei der Fettsäureoxydase um ein Flavin-haltiges

oder um ein Pyridin-haltiges Ferment handelt, ist noch nicht endgültig entschieden. Dieses Ferment oxydiert niedere Fettsäuren, z.B. die Buttersäure und bedarf zu seiner Aktivität neben der bereits erwähnten Wirkgruppe Magnesium oder Mangan. Das Ferment darf nicht mit der Fettsäuredehydrogenase verwechselt werden, die hochmolekulare Fettsäuren in der 9-10 Stellung zu Ölsäuren oxydiert. Eine weitere Oxydase, deren Wirkgruppe noch nicht sicher feststeht, ist die Homogentisicase, die auch als Homogentisinsäureoxydase bezeichnet wird. Dieses Ferment, daß den Abbau der Homogentisinsäure einleitet, soll als zweite Wirkgruppe Eisen enthalten (196,993). Das Fehlen dieses Fermentes verursacht die sogenannte Alkaptonurie.

Von den Pyridin-haltigen Fermenten weisen nur wenige Beziehungen zu den Spurenelementen auf. Als erstes ist hier die Succinodehydrogenase (Bernsteinsäuredehydrogenase) zu nennen. Dieses Ferment oxydiert die Bernsteinsäure zur Fumarsäure. Es kann in allen Körperzellen nachgewiesen werden (44,191, 344,986). Neben der Codehydrogenase II (344) braucht das Ferment einen zweiten Aktivator (2); als natürlicher Aktivator erwies sich hier das Aluminium (47,473,519,546,591,791,890, 966,986,1140). Daneben konnten Calcium (519,890,966,986), Beryllium (546), Chrom (473,986), Eisen, Mangan (344), Magnesium (344) und die seltenen Erden (473,986) an Stelle von Aluminium ebenfalls aktivieren. Innerhalb des Körpers konnten diese Elemente aber noch nicht als Fermentbestandteile gefunden werden.

Hierher gehört ferner die Citrico-dehydrogenase (Isozitronensäuredehydrogenase) (207), die die L-Isozitronensäure zur Oxalbernsteinsäure oxydiert. Neben der Codehydrogenase II (207,986) benötigt das Ferment noch Magnesium (207,986) oder Mangan (2,207,986) sowie Kupfer. Das Ferment wurde innerhalb des menschlichen Körpers in vielen Organen gefunden, vor allem im Herz, im Muskel, in der Leber, in der Niere und in der Nebenniere (986).

Aus der Leber konnte auch eine Cholinoxydase isoliert werden, die Cholin zu Betainaldehyd und weiter zu Betain oxydiert. Das Ferment wird durch Kobalt, Nickel oder Eisen gehemmt. Die genannten Metalle verbinden sich mit einer Enzymgruppe und

verhindern dadurch die Wirksamkeit des Enzyms (234).

Die nächste Untergruppe der Oxydasen umfaßt die eisenporphyrin-haltigen Fermente. Sie besitzen alle innerhalb ihrer prosthetischen Gruppe ein zentrales Eisenatom. Dieses Zentral-Atom ist in der Lage, seine Valenz zu wechseln (986) und dadurch Elektronen aufzunehmen oder abzugeben. Durch diesen Valenzwechsel erklärt sich die Wirksamkeit sämtlicher Fermente dieser Art. Als erstes derartiges Ferment ist die Cytochromoxydase (388, 986) zu nennen. Sie ist identisch mit dem sogenannten eisenhaltigem Atmungsferment Warburgs (205, 241, 344, 1169). Das Ferment konnte in allen Körperzellen nachgewiesen werden, wo es fest innerhalb der Mitochondrien verankert ist (103, 593). Sein Apoferment besteht aus zwei Proteinen, von denen eines thermostabil ist (371). In jüngster Zeit gelang es, zwei verschiedene Cytochromoxydasen zu isolieren, Cytochromoxydase I und II. Die Cytochromoxydase entfaltet ihre Wirkung nur in Gegenwart von Sauerstoff. Sie reagiert dabei direkt mit molekularem Sauerstoff (O_2) unter Sauerstoffionbildung (1177). Sie bedarf dazu keines weiteren Vermittlers, ist also autoxydabel. Die Cytochromoxydase oxydiert die Cytochrome (1074) durch Aufnahme eines Elektrons, das die Cytochrome abgeben. Bisher ist die Leber-Aldehydoxydase das einzige Ferment, das gefunden wurde, das mit der Cytochromoxydase direkt reagiert, also ohne Zwischenschaltung der Cytochrome (491). Die Cytochromoxydase ist auch in der Lage, Indophenol zu synthetisieren (344, 986) und wird deshalb auch mißverständlich Indophenoloxydase genannt. Die Indophenolsynthese stellt wahrscheinlich nur einen Sonderfall der Wirkung dieses Fermentes dar, der innerhalb des menschlichen Stoffwechsels ohne Bedeutung ist (986). Das Zentralatom der Cytochromoxydase liegt normalerweise in der dreiwertigen Form vor, also in Häminform. Der Verbrauch der Häminstufe bestimmt also die Geschwindigkeit der gesamten Atmung. Das Hämin der Cytochromoxydase ähnelt dem Chlorocruorin (Spirographis-Hämin). Der chemische Aufbau der prosthetischen Gruppe ist dabei weitgehend ähnlich dem Hämin, das im Cytochrom a_3 vorliegt. Aus diesem Grunde wird gelegentlich eine Identität zwischen Cytochromoxydase und dem erwähnten Cytochrom vermutet (344, 986).

Ebenso wie die Cytochromoxydase werden die Cytochrome in allen Zellen des menschlichen Körpers gefunden. Deshalb werden sie im Gegensatz zum Hämoglobin auch als Zellhämine oder Histohämine bezeichnet. Man unterscheidet heute mehrere Cytochrome, Cytochrom a_1 , a_2 , a_3 , b_1 , b_2 und c. Cytochrom a und b stellen also keine einheitlichen Wirkstoffe dar, sondern gliedern sich in mehrere einander sehr ähnliche Wirkstoffe (344,986). Cytochrom c dagegen stellt eine einheitliche Verbindung dar. Im Gegensatz zu den übrigen Cytochromen ist es auch relativ stabil. Aus diesen Gründen ist das Cytochrom c das am besten erforschte Ferment innerhalb der Cytochrome. Der chemische Aufbau seines Hämines ist bekannt und in Abbildung 32, S. 217, des speziellen Teiles wiedergegeben. Cytochrom b enthält das Hämin des Hämoglobins (Abbildung 29, S. 205, spezieller Teil), während die Cytochrome a wie schon erwähnt ein dem Spirographis-Hämin ähnliches Hämin besitzen.

Im Gegensatz zur Cytochromoxydase sind die Cytochrome nicht autoxydabel. Das Wesen der Cytochromwirkung besteht in einem reinen Elektronen-Transport, wobei die Valenz des zentralen Eisenatoms laufend zwischen der zwei- und dreiwertigen Form wechselt (986). Als Elektronen-Lieferanten können neben mehreren Cytochromreduktasen auch einzelne Dehydrogenasen direkt wirken, so z.B. die Succinodehydrogenase (132,519,1176,1177). Die Cytochrome reagieren also weder mit dem durch das Blut zugeführten Sauerstoff, noch mit den oxydierten Substraten direkt. Sie nehmen daher innerhalb der Fermente eine Sonderstellung ein. Von einzelnen Autoren werden sie als reine Elektronentransporter nicht zu den eigentlichen Fermenten gerechnet (997). Dabei wird das Hämoglobin als Vergleich herangezogen, das ja ebenfalls nur ein Transportmittel und zwar für Sauerstoff darstellt. Eine derartige Betrachtungsweise ist nicht ganz abwegig, auch wenn sie nicht allgemein üblich ist. Aber man müßte dann auch allen jenen Wirkstoffen, die zusammen mit den Cytochromen die sogenannte Atemkette bilden, ohne mit dem Substrat direkt zu reagieren, z.B. den Diaphorasen die Eigenschaft als Ferment überkennen.

Am Rande sei bemerkt, daß das Diphtherietoxin das Protein eines Eisenporphyrin-Wirkstoffes darstellt (772,773), wahrscheinlich

das des Cytochrom c. Zur normalen Bildung aller Eisenporphyrine ist Kupfer in einer heute noch nicht näher bekannten Form erforderlich (32). Aus diesem Grunde kommt es bei Kupfermangel auch zu einer Herabsetzung des Eisenporphyrinprotein-Gehaltes im Gewebe. Diese Tatsache wurde früher irrtümlich so ausgelegt, daß man diese Wirkstoffe als Kupferproteide betrachtete. Auch heute noch finden sich hie und da derartige, inzwischen längst widerlegte Angaben. Am häufigsten wird dabei die Cytochromoxydase als Kupferprotein bezeichnet.

In die Reihe der Kupfer-haltigen Oxydasen gehören vor allem die Phenoloxydasen (241,261,263,287,703,791,986,1147). Ebenso wie die Cytochromoxydase reagieren diese Fermente nur in Gegenwart von Sauerstoff, nicht aber mit anderen Wasserstoffacceptoren. Die Mehrzahl von ihnen stellen rein pflanzliche Oxydasen dar, wie z.B. die Laccase (107,388,986,997,1147). Einzelne Phenoloxydasen können aber auch im menschlichen Organismus gefunden werden. Die beim Menschen bisher am eingehendsten erforschte Phenoloxydase ist die Tyrosinase (619,703,736,997,1044), die auch Tyrosinooxydase genannt wird. Dieses Ferment oxydiert neben Monophenolen auch o-Polyphenole, im Gegensatz zu den pflanzlichen Phenoloxydasen, deren Wirkung sich vorwiegend auf p-Polyphenole erstreckt. Deshalb finden sich gelegentlich für die Tyrosinase auch die Bezeichnungen Monophenoloxydase (241,388) und o-Polyphenoloxydase (1044). Die Tyrosinase oxydiert also auch andere im Körper vorkommende Phenolderivate, nicht nur Tyrosin, z.B. Brenzkatechin, Adrenalin, Kresol u.a.. Ihr wesentlichstes Substrat ist aber doch das Tyrosin. Bisher konnte die Tyrosinase in der Haut (344) und im Gehirn nachgewiesen werden. In diesen Organen wird das Tyrosin durch das Ferment über Dioxyphenylalanin (DOPA) und einigen anderen Zwischenstufen zu Hallachrom oxydiert, das spontan in Dioxyindol zerfällt. Daraus entsteht dann das Melanin. Lediglich die Tyrosinooxydation bis zum Hallachrom ist also fermentativ bedingt. Die weitere Melaninbildung erfolgt ohne Tyrosinaseeinwirkung. Melanin, ein dunkles Pigment, konnte außer in der Haut und im Gehirn auch in einzelnen Tumoren gefunden werden. Die Tyrosinase ist also für die Pigmentbildung in der Haut, z.B. bei Sonnenbräunung, wesentlich (344,591,736).

Im Hinblick auf das Tyrosin zeigt die Tyrosinase ihre Wirksamkeit nicht nur bei niedermolekularen Substanzen, wie sie etwa das reine Tyrosin darstellt, sondern auch bei Eiweiß, das Tyrosin oder DOPA enthält. Hier kann es dann, wenn diese Aminosäuren an der Peptidbindung beteiligt sind, sogar eine Peptidasewirkung zeigen (938). Die Tyrosinase konnte in vitro auch durch Eisen und Gold (938) aktiviert werden, im Körper ist sie aber einwandfrei als Kupferprotein nachgewiesen worden. Kupfer stellt also den natürlichen Aktivator dieses Fermentes dar.

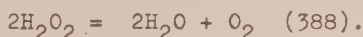
Ob außerhalb der Tyrosinase noch eine eigene DOPA-Oxydase (388) existiert, konnte noch nicht endgültig entschieden werden. Wahrscheinlich ist die DOPA-Oxydase aber mit der Tyrosinase identisch. Auch eine Kresolase im menschlichen Organismus wurde beschrieben. Bei diesem Ferment ist die Frage, ob es sich dabei nicht um die Tyrosinase handelt, ebenfalls noch offen.

Weiter wurde im menschlichen Serum eine Phenoloxydase nachgewiesen, die Katecholase (Serum-Katecholase). Dieses Ferment wirkt als Katecholoxydase und ist von Tyrosinase verschieden (933). Auch eine eigene Ascorbinsäureoxydase, die ebenfalls eine kupferhaltige Phenoloxydase darstellt (261,287,320,388, 581,997,1044,1147), kann im menschlichen Organismus nachgewiesen werden. Daneben wird auch noch eine Adrenalinoxidase, ebenfalls eine Phenoloxydase (261,1044,1147), in Muskel und Leber von Säugetieren gefunden. Ob ihr Vorkommen bei Säugetieren auch auf den Menschen übertragen werden darf, bleibt abzuwarten. Die letztgenannten Phenoloxydasen sind Fermente, die lange Zeit nur als Pflanzenenzyme bekannt waren (52,986).

In die Reihe der kupferhaltigen Oxydasen gehören wahrscheinlich auch das Coeruloplasmin (1147) und das Hepatocupr(e)in, von denen man außer der Tatsache, daß sie oxydativ wirken, noch nichts weiß. Insbesondere sind Substrate und Wirkungsweise unbekannt.

Die nächste Untergruppe der Redoxasen bilden die Reduktasen. Darunter versteht man Fermente, die reduzierend auf ein Substrat einwirken. Dazu zählt die Fumarsäurehydrogenase, die die Fumarsäure zur Bernsteinsäure reduziert (387). Möglicherweise handelt es sich aber bei diesem Ferment um die Succinodehydrogenase, nur daß sie diesmal die Reaktion im umgekehrten Sinn

beeinflusst. Auch die Tatsache, daß sich die Fumarsäurehydrogenase durch Eisen aktivieren läßt (387), widerspricht dem nicht, da ja auch die Succinodehydrogenase durch Eisen aktivierbar ist, wenn auch das Aluminium ihren natürlichen Aktivator bildet. Zu den Reduktasen gehören ihrer Wirkung nach auch die Katalasen. Auch die Katalasen stellen Eisenporphyrin-Proteide dar (103, 263, 388, 997). Die Wirkgruppe der Fermente ist wahrscheinlich identisch mit dem Hämoglobin-Hämin. Das Molekulargewicht der Fermente beträgt ca. 250000 (344, 986, 1169, 1177), pro Molekül enthalten sie vier prosthetische Gruppen und damit vier zentrale Eisenatome (344, 986, 1177). Auch die Katalasen benötigen wie alle Eisenporphyrinproteide zu ihrer Bildung Kupfer, so daß bei Kupfermangel die Katalasebildung deutlich verringert ist. Gelegentlich findet man deshalb auch heute noch die falsche Behauptung, daß die Katalasen Kupferproteide wären. Die Katalasen können in allen Zellen (985) sämtlicher Lebewesen (398) nachgewiesen werden. Beim Menschen finden sie sich besonders im Blut und in der Leber vermehrt. Auffallend ist der Katalasereichtum der Erythrocyten (985, 1169), während andererseits die Katalasearmut der Carzinomzellen ins Auge fällt (170). Die Katalasen zerlegen Wasserstoffsuperoxyd auch ohne Anwesenheit oxydierbarer Substanzen nach der Gleichung



Stehen aber oxydierbare Substanzen zur Verfügung, z.B. Alkohole, so werden sie durch den nativen Sauerstoff spontan oxydiert (518). Diese Reaktion wird aber durch die Katalase nicht beeinflusst. Nach der sogenannten Keilinschen Hypothese sollen die Fermente ähnlich den anderen Eisenporphyrin-Fermenten einem cyclischen Valenzwechsel unterliegen (344, 517, 985). Die Gegenthese dagegen behauptet, daß in den Katalasen das Eisen auch während der Katalyse nur in der dreiwertigen Form vorliege und daß die spezifische Wirkung der Fermente nicht durch einen Valenzwechsel erklärt werden könne (985, 1017). Beide Meinungen sind bis heute noch nicht exakt bewiesen worden, so daß die endgültige Klärung dieser Frage noch abgewartet werden muß. Erwähnt sei noch, daß auch andere Eisenporphyrine und ihre Proteide eine wenn auch geringe Katalasewirkung aufweisen. Als letzte Untergruppe der Redoxasen sind die Oxydoreduktasen

zu nennen. Diese Fermente oxydieren ein Substrat, indem sie ein zweites gleichzeitig reduzieren. Zu diesen Fermenten zählen vor allem die Peroxydasen. Sie reduzieren Peroxyde, also auch Wasserstoffsuperoxyd, unter gleichzeitiger Oxydation eines oxydierbaren Substrates (997), wobei sie aromatische Stoffe bevorzugen. Auch die Peroxydasen stellen Eisenporphyrinproteide dar (103,263,344,388,997) mit einer prosthetischen Gruppe pro Molekül. Sie besitzen also im Gegensatz zu den Katalasen nur ein zentrales Eisenatom. Das Hämin der Peroxydasen entspricht wahrscheinlich nicht dem Hämoglobin-Hämin. Das Molekulargewicht der Peroxydasen liegt bei 45000. Auch bei den Peroxydasen beruht die Fermentwirkung auf einem cyclischen Valenzwechsel des Zentralatoms, wobei das ruhende Ferment das Eisen in dreiwertiger Form enthält. Andere Eisenprophyrine, vor allem das Hämoglobin-Hämin, weisen ebenfalls eine geringgradige Peroxydasewirkung auf, die aber gegenüber den Peroxydasen überhaupt nicht ins Gewicht fällt. Die meisten Peroxydasen wurden bisher als Pflanzenenzyme gefunden. Die pflanzlichen Peroxydasen weichen dabei im Bau oft erheblich von denen ab, die im menschlichen Organismus nachgewiesen werden konnten. So wurden z.B. Pflanzen-Peroxydasen mit mehreren prosthetischen Gruppen pro Molekül entdeckt. Innerhalb des Körpers konnten Peroxydasen bisher mit Sicherheit in der Muttermilch als Lacto-Peroxydase (986,1169,1177) und in den Leukocyten der myeloischen Reihe als Myelo-Peroxydase (1147) oder Verdoperoxydase (16,17,344,986,997) nachgewiesen werden (1169). Noch umstritten ist das Vorkommen von Peroxydasen in der Milz und in der Lunge (986). Es hat sich gezeigt, daß die pflanzlichen Peroxydasen im allgemeinen die 10 bis 20 fache Wirksamkeit der humanen Peroxydasen besitzen (16). Aus diesem Grunde werden für die Peroxydasen recht unterschiedliche Umsatzzahlen angegeben, je nach Herkunft des Fermentes. Eine spezielle Peroxydase stellt die sogenannte Cytochromperoxydase dar, die Cytochrome direkt zu oxydieren vermag (1169). Das Ferment wurde als pflanzliche Peroxydase entdeckt, sein Vorkommen im menschlichen Organismus ist noch zweifelhaft.

Weiterhin gehört die Dioxymalleinsäure-Oxydase (Dioxyfumarsäure-Oxydase) zu den Oxydoreduktasen. Dieses Ferment ist ein

Manganproteid (581,874). Seine Wirkung besteht in der Reduktion der Dioxymalleinsäure unter gleichzeitiger Oxydation anderer Substrate.

Zu den Oxydoreduktasen gehören auch die Mutasen, die in ihrer oxydativen und reduktiven Wirkung am selben Substrat ansetzen. Beziehungen dieser Fermente zu den Spurenelementen sind nicht bekannt.

Die nächste Untergruppe, die hydrolysierenden Redoxasen, sind bisher nur in Form der Aminosäureoxydasen bekannt. Diese Fermente weisen ebenfalls keine Beziehungen zu den Spurenelementen auf.

Als nächste Fermentgruppe treten die Decarboxylasen (Carboxylasen) in Erscheinung. Diese Fermente spalten von ihrem Substraten Kohlendioxyd ab. Vor allem Keto- und Aminosäuren werden von den Decarboxylasen angegriffen. Das gesamte abgeatmete Kohlendioxyd verdankt diesen Fermenten seine Bildung.

An erster Stelle stehen hier die einfachen Decarboxylasen, die lediglich eine Decarboxylation durchführen. So decarboxyliert die Oxalessigsäuredecarboxylase, die auch β -Carboxylase genannt wird, die Oxalessigsäure. Das Ferment wird von Mangan (957) oder Eisen (755) aktiviert. Andere Metalle aktivieren es ebenfalls (755), aber wesentlich schwächer (957).

Eine weitere einfache Decarboxylase ist die Oxalbernsteinsäuredecarboxylase. Sie decarboxyliert die Oxalbernsteinsäure zu α -Ketoglutarsäure. Diese Umwandlung erfolgt an sich schon spontan, wird aber durch das Ferment wesentlich beschleunigt. Als Aktivatoren für dieses Ferment konnten bisher Mangan(756), Zink, Eisen, Kupfer oder Aluminium (755) festgestellt werden.

Im Gegensatz zu den einfachen Decarboxylasen bewirken die oxydativen Decarboxylasen gleichzeitig mit der Decarboxylation eine Oxydation des Substrates. So wandelt die Malico-decarboxylase (Apfelsäuredecarboxylase, malic enzym) die L-Apfelsäure in Brenztraubensäure um. Das Ferment, das als prosthetische Gruppe die Codehydrogenase II besitzt, benötigt zu seiner Aktivierung außerdem noch Mangan oder Magnesium (758,1049).

Eine weitere oxydative Decarboxylase ist die Brenztraubensäuredecarboxylase (Pyuricdecarboxylase), die wegen ihrer gleichzeitigen oxydativen Wirkung früher auch Brenztraubensäuredehydro-

genase (591) (Pyuricdehydrogenase) (207,986) bezeichnet wurde. Das Ferment decarboxyliert und oxydiert die Brenztraubensäure derart, daß zwei Acetylgruppen entstehen, die an Coenzym-A angelagert werden. Den Coenzym A - Acetyl - Komplex bezeichnet man als aktivierte Essigsäure. Unter anaeroben Bedingungen katalysiert dasselbe Ferment die Umwandlung der Brenztraubensäure zur Milchsäure (207). Dabei ist diese Decarboxylase nicht unbedingt substratspezifisch, da sie auch andere α -Ketocarbonsäuren decarboxyliert (207). Zu seiner Wirksamkeit benötigt das Ferment neben seiner prosthetischen Gruppe, dem Aneurinpyrophosphat (986), noch eines aktivierenden Metalles. Bisher konnten Magnesium, Mangan (591), Kobalt, Calcium, Cadmium (207,562) Zink, Kupfer und Eisen als Aktivatoren festgestellt werden (207,986), während Silber, Quecksilber und Zinn einen hemmenden Einfluß auf dieses Ferment ausüben. Dabei ist je Fermentmolekül ein Atom des aktivierenden Metalles erforderlich. Das Molekulargewicht des Fermentes beträgt rund 75000, seine Umsatzzahl bei 30°Celsius 700 - 900.

Eine weitere oxydative Decarboxylase ist die Uricase. Dieses Ferment bewirkt die sogenannte Uricolyse, d.h. es wandelt die Harnsäure zu Allantoin um (207,344). Beim Menschen wird der überwiegende Teil der Harnsäure durch den Urin ausgeschieden, nur ein verschwindend geringer Teil wird durch die Uricase, die auch im menschlichen Organismus nachgewiesen werden konnte, in Allantoin überführt (791). Bei der Fermentwirkung kommt zu der oxydativen Decarboxylation noch eine Hydrolysewirkung. Aus diesem Grunde wird die Uricase von vielen Autoren nicht als einheitliches Ferment angesehen. Das Ferment benötigt zu seiner Wirksamkeit Eisen oder Zink (2,287,428,431).

Von den übrigen Decarboxylasen sind Beziehungen zu den Spurenelementen nicht bekannt, wohl vor allem deswegen, weil diese Fermente bisher noch nicht eingehend untersucht worden sind. Im allgemeinen läßt sich von den Decarboxylasen, deren Aktivatoren bekannt sind, feststellen, daß Mangan die Wirksamkeit des Magnesiums meist übertrifft (207,591), obwohl das Magnesium vielfach als natürlicher Aktivator dieser Fermente betrachtet wird. (105,207,346,905).

Die Dehydratasen bilden die nächste Fermentgruppe. Diese Fermen-

te spalten von ihren Substraten Wasser ab oder lagern es an, so daß man dabei auch von Hydratasen (Hydrasen) und Anhydratasen (Anhydrasen) spricht. Im übrigen werden die Substrate nicht verändert. Die Dehydratasen dürfen daher nicht mit den Hydrolasen verwechselt werden, die ihren Substraten ebenfalls Wasser zuführen, aber dabei das Substrat aufspalten. Auf die häufige Verwechslung dieser Fermente mit den Dehydrogenasen wurde bereits bei den Oxydasen hingewiesen.

Die Enolase ist der erste Vertreter der Hydratasen. Die Wirkung des Fermentes besteht in einer Enolisierung durch Wasserentzug. Sie wandelt vor allem Phosphoglyceratin in Phosphoenolpyurat um (207,986). Besonders im Muskel ist das Ferment enthalten (986). Es stellt ein Metallprotein dar, bei dem neben Magnesium (207,344,986) auch Langan (207,344,591,986) als natürlicher Aktivator gefunden werden konnte. Darüber hinaus wirkt auch Zink aktivierend auf das Ferment (207,344,986), wobei nicht bekannt ist, ob dieses Element auch im Körper aktivierend wirkt. Das Molekulargewicht des Fermentes beträgt etwa 66000, seine Umsatzzahl bei 20°Celsius 6800. Fluor hemmt die Enolase weitgehend.

Die nächste Untergruppe der Dehydratasen bilden die Carboanhydratasen. Diese Fermente katalysieren die Spaltung der Kohlensäure in Kohlendioxyd und Wasser (180,207,287,324,388,531,923,986,1150). Bisher konnten mehrere Fermente dieser Art ermittelt werden, die aber alle völlig gleichartig reagieren (614). Der Unterschied liegt lediglich im Aufbau des Fermentes begründet. Sämtliche bisher gefundenen Carboanhydratasen sind Zinkproteide, benötigen also Zink als natürlichen Aktivator (2,32,207,241,287,324,344,388,428,431,466,581,737,923,955,997,1020,1128,1150,1186). Daneben können aber auch Mangan, Cadmium, Nickel oder Kobalt als Aktivator wirken (581). Das Zink ist in den Fermenten fest gebunden (997) und nicht dissoziierbar (737). Durch die Tatsache, daß mehrere gleichartig wirkende Carboanhydratasen existieren, wird es verständlich, daß die Untersuchungsergebnisse über diese Fermente oft recht erheblich voneinander abweichen. So wird ihr Zinkgehalt mit 0,14 bis 0,51 % angegeben (207,324,344,923,986,1134), wobei das Mittel bei 0,25 % liegt. Die meisten Autoren geben

vier Atome Zink je Fermentmolekül an (1133), manche aber auch nur zwei (324). Im menschlichen Körper wurden diese Fermente bisher vor allem im Erythrocyten (324, 398, 531, 614, 986), aber auch in der Niere (531), der Magenschleimhaut (531, 986), dem Auge (198) und dem Pankreas (986) in relativ hoher Konzentration gefunden. Auffallend gering ist dabei der Carboanhydratasegehalt des Spermas trotz dessen hohen Zinkgehaltes (675). Die Bildung dieser Fermente konnte bisher nur im reifen Erythrocyten nachgewiesen werden (1133). Der Gehalt des Blutes an Carboanhydratase ist bei Frauen geringer als bei Männern und bei Jugendlichen niedriger als bei Erwachsenen (324). Frühgeburten weisen nur ein Viertel, normale Neugeborene die Hälfte des Normalgehaltes der Erwachsenen auf (324).

Für den Gasaustausch kommt dem Ferment eine ähnliche Rolle zu wie dem Hämoglobin; nur mit seiner Hilfe kann Kohlendioxyd abgeatmet werden. Demgemäß zeigt sich bei Erkrankungen der Atmungsorgane, insbesondere der Lunge, regelmäßig eine kompensatorische Vermehrung der Carboanhydratase-Bildung (1132).

Die Carboanhydratase sind auch für die normale Wasserstoffionenproduktion der Magenschleimhaut verantwortlich (531), wenngleich dies nur eine Nebenfunktion der Fermente ist. Noch 10% der normalerweise in der Magenschleimhaut vorhandenen Carboanhydratase reichen aus, um die normale Salzsäureproduktion sicherzustellen (531). Erst unterhalb dieser Konzentration kommt es zu Störungen. In diesem Zusammenhang ist es bemerkenswert, daß freie Säure nicht nur im Magen, sondern auch in der Niere hergestellt wird, allerdings in sehr geringen Mengen (531). In diesem Organ sind die Carboanhydratase ebenfalls hochkonzentriert.

Von den sonstigen Hydratase weist nur noch die Aconitase Beziehungen zu den Spurenelementen auf. Dieses Ferment ist ein Eisenprotein (211, 720, 993). Es wandelt die Zitronensäure unter Wasserentzug in die cis-Aconitsäure um, die vom gleichen Ferment unter erneuter Wasserzufuhr in die Isozitronensäure überführt wird (211, 719). Das Ferment konnte bisher aus dem Muskel, der Leber und der Niere isoliert werden (986).

Die letzte Fermentgruppe bilden schließlich die Isomerasen. Die Wirkung dieser Fermente besteht in der Umwandlung ihrer

Substrate in isomere Formen. Streng genommen stellen auch die allgemein zu den Oxydoreduktasen gerechneten Mutasen Isomerasen dar. Gelegentlich wird auch die Aconitase als Isomerase angesprochen, allerdings auf dem Umweg über Dehydratation und Hydratation. Als einzige eigentliche Isomerase, die Beziehungen zu den Spurenelementen aufweist, konnte bisher die Phosphoglucomutase gefunden werden. Trotz der irreführenden Namensgebung stellt das Ferment eine Isomerase und keine Mutase dar. Ihre Wirkung besteht in der Umwandlung des Glucose-1-phosphats (Cori-Ester) in das Glucose-6-phosphat (495,207). Aus diesem Grunde wird das Ferment auch gelegentlich als Phosphorylase bezeichnet. Das Ferment, das in allen Körperzellen gefunden werden konnte, benötigt drei Aktivatoren (966). Als eigentliches Coferment wirkt die Glucose-1,6-diphosphorsäure. Zusätzlich bedarf es eines ersten und eines zweiten aktivierenden Metalles. Als erstes Metall können Magnesium (495,905,966), Mangan (495,591,905) oder Kobalt wirken (207, 986,997), die Funktion des zweiten aktivierenden Metalles kann von Aluminium, Chrom, Blei, Eisen oder Cer wahrgenommen werden (966). Fluor hemmt die Phosphoglucomutase.

Betrachtet man die Wirkung der Fermente ganz allgemein, so zeigt sich, daß diese nicht einfach in einer bloßen Reaktionsbeschleunigung besteht. Genau genommen müßte man als Fermentwirkung die beschleunigte Einstellung des vom Massenwirkungsgesetz geforderten Reaktionsgleichgewichtes angeben. Nun gilt für einen Großteil der Fermente, daß die beschleunigte Einstellung des Reaktionsgleichgewichtes nicht von der Richtung abhängt, in der es erreicht wird. Das heißt also, daß ein Großteil der Fermente sowohl zur Spaltung, wie zur Synthese ihrer Substrate befähigt sind. Durch Störung des Gleichgewichtes, z.B. durch weiteren Abbau oder durch Abtransport des Reaktionsproduktes, wird es verständlich, daß Fermentreaktionen vollständig nach der einen oder nach der anderen Seite verschoben werden können. Es sei aber bemerkt, daß die Synthesen nicht immer auf dem Weg einer einfachen Umkehr der Spaltung verlaufen. Dies rührt daher, daß einzelne Fermente das Reaktionsgleichgewicht nur von einer Seite her im Sinne einer Beschleunigung beeinflussen können. Als Beispiel sei hier auf die Acetylcholinesterase und die Cholinacetylase (Besprechung S.43)

hingewiesen.

Im allgemeinen wird aber der Einfachheit halber nur von einer spaltenden Wirkung der Fermente gesprochen, obwohl die synthetisierende Wirkung ebenso wesentlich für die Eigenschaften eines Fermentes ist.

Der Sinn der Fermentwirkung besteht aber nicht allein in der beschleunigten Erreichung eines Reaktionsgleichgewichtes, sei es nun in Richtung der Synthese oder in Richtung des Abbaus. Neben die Verringerung der Reaktionsgeschwindigkeit tritt die notwendige Lenkung einer Reaktion in eine bestimmte Richtung als eine der bedeutsamsten Aufgaben der Fermente (596). Diese Lenkung ist immer dann notwendig, wenn für eine Reaktion zwei oder mehr Möglichkeiten offenstehen. Durch diese Lenkung der Reaktionsabläufe durch die Fermente wird z.B. der Abbau der Nahrungsmittel auf eine geringe Anzahl von chemischen Prozessen beschränkt, obwohl theoretisch viele Hunderte von möglichen Wegen offenstünden. Zu diesen beiden Aufgaben kommt noch eine dritte hinzu. Diese Aufgabe besteht in der stufenweisen Freisetzung der in den Nahrungsmitteln enthaltenen Energie. Eine plötzliche Freisetzung dieser Energie würde durch die dabei erzielten hohen Temperaturen die umgebende organische Substanz zerstören und wäre aus diesem Grunde mit dem Leben nicht vereinbar (596).

Erst durch die Vielzahl der Fermente und ihr Zusammenspiel wird der Ablauf und die Orientierung der Lebensvorgänge ermöglicht. Als Beispiel für dieses Zusammenwirken der Fermente sei der sogenannte Tricarbonsäurezyklus (Zitronensäurezyklus) erwähnt, der in den oxydativen Abbau der Nahrungsstoffe eingebaut ist (539). In Abbildung 2, S. 74, ist er dargestellt. Insgesamt bezeichnet man die Hintereinanderschaltung verschiedener Fermente, deren Zweck letzten Endes die stufenweise Freisetzung der Energie darstellt, als Atmungskette. Mit Sicherheit handelt es sich dabei nicht nur um eine Hintereinanderschaltung der Cytochrome, wie man früher annahm. In Abbildung 3, S. 75, ist ein Schema des oxydativen Abbaus wiedergegeben. Bei diesem Schema handelt es sich aber nicht um eine tatsächlich aufgefundene Reaktionsfolge innerhalb des Körpers, sondern um eine rein hypothetische Zusammenstellung. Es hat sich nämlich ge-

zeigt, daß die in den einzelnen Körperzellen vorhandenen Atmungsketten recht verschieden sein können. Im einzelnen kann sich die Reihenfolge der Kettenglieder ändern. Ebenso kann das eine oder andere Glied ganz ausfallen oder ein neues Glied eingefügt werden. Die tatsächlich in den einzelnen Körperzellen vorhandenen Reihenfolgen sind dabei noch weitgehend unerforscht. Darüber hinaus wird der Reaktionsablauf innerhalb der Zelle noch unübersichtlicher durch die Einschaltung von Phosphorylasen und Adenosinphosphaten, die durch die Bildung energiereichen Verbindungen den oxydativen Abbau protrahieren und damit weitgehend unabhängig von der augenblicklichen Substratzufuhr machen. Da aber der Querschnitt des an der Zellatmung beteiligten Apparates größer ist, als er tatsächlich zu sein bräuchte, wird die Diffusionsgeschwindigkeit des Sauerstoffes in die Zelle zum begrenzenden Faktor für den Umfang der Zellatmung (590). Nur bei Eiweißmangel, der seinerseits einen Fermentmangel bedingt, kann der Fermentgehalt zum begrenzenden Faktor der Zellatmung werden (590).

Im Endeffekt wird durch die Tätigkeit der Atmungskette der aus dem Blut aufgenommene Sauerstoffaktiviert und an Wasserstoff gebunden, der im Rahmen des oxydativen Abbaus von den verschiedenen Substraten abgetrennt wurde. Aus diesem Grund wird der zugeführte Luftsauerstoff fast ausschließlich in Form von Wasser wieder ausgeschieden, während das aus dem Abbau ebenfalls freiwerdende Kohlendioxyd seinen Sauerstoff stets aus den Nahrungsstoffen primär bezieht (344).

In die Atemkette können außer den Fermenten auch Hormone und Vitamine eingreifen. Am einschneidendsten scheint dabei die Wirkung des Schilddrüsenhormons zu sein. Es wird sogar vermutet, daß das Thyroxin bzw. die aus diesem Hormon entstehende zellwirksame Endform ein direktes und unbedingt erforderliches Glied der Atemkette darstellt (547,649,651). Ein derartiger Eingriff des Thyroxins in die Atemkette würde viele Thyroxinwirkungen verständlich machen, wenn auch dadurch nicht die gesamte Thyroxinwirkung zu erklären wäre.

Ein Teil der Einwirkungen der Vitamine auf die Fermenttätigkeit wird dadurch bedingt, daß viele Vitamine, insbesondere die der B-Gruppe, als Cofermente Bestandteile von Fermenten

Abbildung 2: Tricarbonsäure-Zyklus (modifiziert nach 2,80,610) mit eingezeichneten Funktionselementen. In Klammern Ersatzelemente.

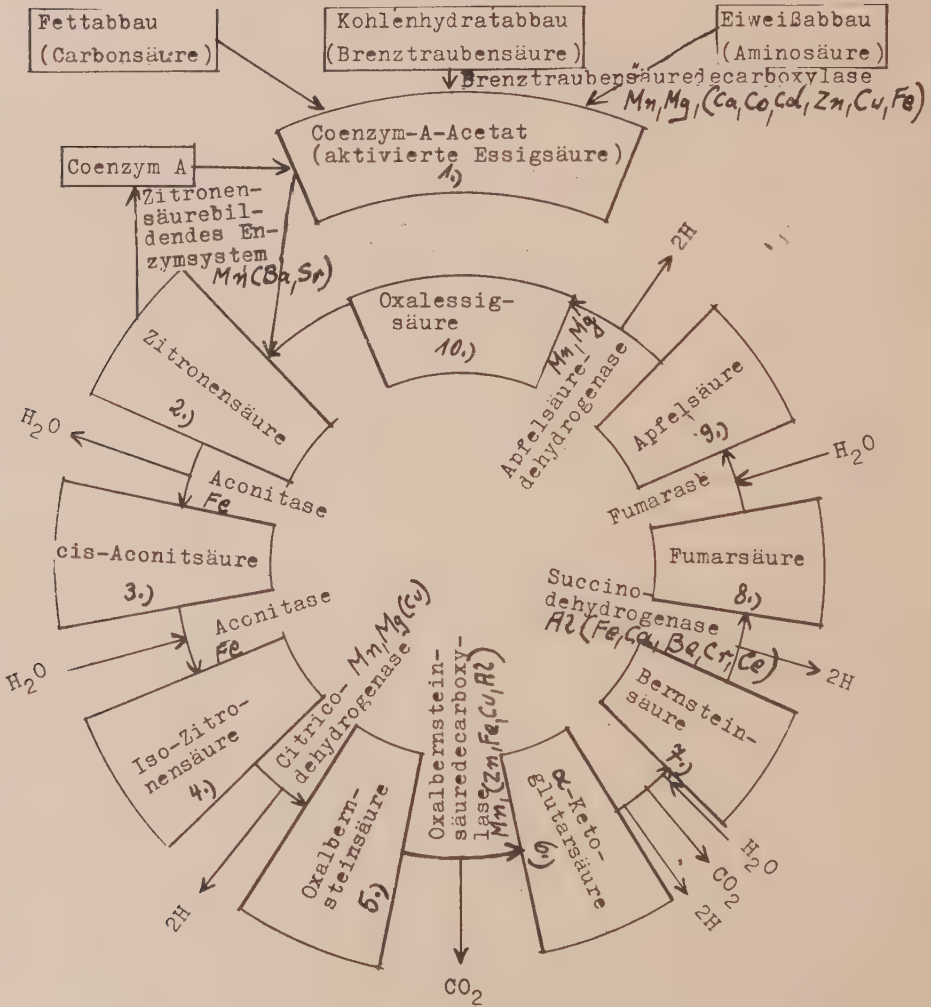
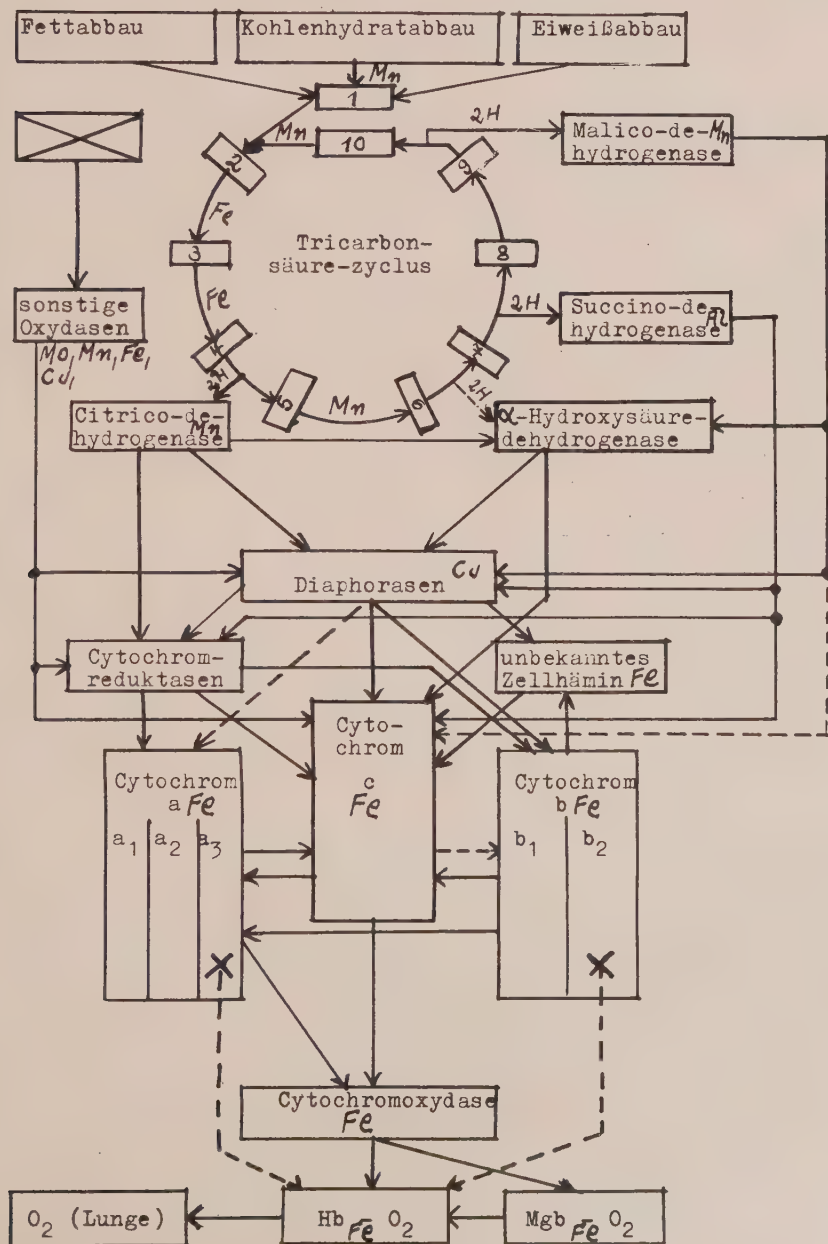


Abbildung 3: Schema des oxydativen Abbaus (Atmungskette).
Mit eingezeichneten Spurenelementen. (80,132,161,
519,650,973,1083,1140,1176,1177).



Erklärung zu Abbildung 3: Schema des oxydativen Abbaus.

Die im Schema wiedergegebene Nummerierung innerhalb des Tricarbonsäurezyclus entspricht der Nummerierung in Abbildung 2, S. 74. Die ausgezogenen Linien bedeuten nachgewiesene Verbindungen zwischen den einzelnen Gliedern der Atmungskette. Gestrichelte Linien besagen, daß eine derartige Verbindung vermutet oder behauptet wird, aber noch nicht nachgewiesen werden konnte. Das Feld links oben bedeutet Substrate, deren Endabbau auch außerhalb des Tricarbonsäurezyclus möglich ist (z.B. Glycerin). Die Richtung der Verbindungslinien entspricht dem jeweiligen Wasserstoff- bzw. Elektronentransport. (Der Sauerstofftransport erfolgt demgemäß entgegen der angegebenen Richtung!) Da einerseits der Wasserstofftransport nur bis zu den Diaphorasen nachgewiesen werden konnte, andererseits durch die Zellhämone ausschließlich ein Elektronentransport stattfindet, wäre hypothetisch noch ein oder mehrere Wirkstoffe anzunehmen, die den durch die Cytochromoxydase zum Ion reduzierten Sauerstoff aufnehmen können, bis er zur eigentlichen Oxydation verwendet wird.

bilden (1116). Darüber hinaus erweist sich vor allem das Vitamin C in vielen Fällen begünstigend auf die Wirksamkeit vieler Fermente. Teilweise wird sogar von einer aktivierenden Wirkung des Vitamin C auf bestimmte Fermente gesprochen (919). Wie schon am Beispiel der Kathepsine gezeigt wurde, (S. 56), besteht diese Aktivierung häufig nur in der Zusammenwirkung mit einem bestimmten Element.

Die enzymatische Ausrüstung der Einzelzelle ist jeweils verschieden und den Erfordernissen des Stoffwechsels jeder einzelnen Zelle angepaßt (557). Aus diesem Grunde ist das Oxydationsvermögen jeder Einzelzelle spezifisch (1116). Die Mitochondrien im Zellcytoplasma stellen dabei ein System dar, in dem die beim Abbau beteiligten Fermente strukturgebunden in der richtigen Reihenfolge vorliegen (593). Dadurch können die Substrate bei ihrem Abbau die geringstmögliche Wegstrecke im Zeitminimum durchlaufen (593). Daneben sind aber Ausweichmöglichkeiten gegeben, falls der Abbauvorgang aus irgendeinem Grunde unterbrochen wird. Vor allem ist hier die Bildung energiereicher

Zwischenprodukte möglich. Für einzelne Fermente konnte nachgewiesen werden, daß die Mitochondrien nicht nur der Wirkort, sondern auch der Bildungsort dieser Wirkstoffe sind (103).

Im Gegensatz dazu stellt der Zellkern zwar ebenfalls ein Multienzymsystem dar, aber mit anderen Aufgaben (593). Deshalb enthält er keine Fermente des Endabbaus und ist auf das umliegende Cytoplasma zur Deckung seines Energiebedarfes angewiesen. Im Kern finden sich vorwiegend Aufbau- und Umsatzfermente. Dabei werden einzelne Fermente, z.B. die Arginase, zwar nur im Kern gebildet, aber dann an das Cytoplasma abgegeben, so daß sie auch dort wirksam sind. Auffallend ist auch der Zusammenhang einzelner Fermente mit der Zellteilung. Auf die antimitotische Wirkung der Arginase wurde bereits hingewiesen (S. 51). Noch eindeutiger ist der Zusammenhang zwischen der Zellteilung und der Desoxyribonuclease. Dieses Ferment wird praktisch nur während der Zellteilung in einem für sie ausreichendem Maße hergestellt. Die Geschwindigkeit der Mitose ist also proportional dem Umsatz an diesem Ferment. Diese engen Zusammenhänge zwischen Zellkern und einigen Fermenten erweckten die Vermutung, daß jedes Gen für die Produktion eines oder einer beschränkten Anzahl von Fermenten verantwortlich sei.

Die Wirkungsintensität der einzelnen Fermente hat sich als recht unterschiedlich erwiesen. Diese findet ihren Ausdruck in der Umsatzzahl, die bei einigen Fermenten in der vorhergehenden Besprechung schon erwähnt wurde. Unter der Umsatzzahl versteht man dabei die Anzahl der Substratmoleküle, die von einem Fermentmolekül in der Zeiteinheit (meist 1 Minute) umgesetzt werden (345, 986). Synomina dafür sind Umsatzrate, Umwandlungszahl (-rate) (986), Reaktionszahl (-rate). Dieser Wert ist aber nicht von dem Ferment allein abhängig, sondern wird durch eine Anzahl weiterer Faktoren beeinflusst, so durch die Temperatur, den Säuregrad des Reaktionsmilieus, die Anwesenheit von Zusatzstoffen, den Reinheitsgrad des Ferments. So erklären sich die verschiedenen Umsatzzahlen, die für ein und dasselbe Ferment von verschiedenen Autoren ermittelt werden konnten. In Tabelle 12, S. 78, sind sie übersichtlich zusammengestellt. Dabei wurden zum Vergleich auch einige Umsatzzahlen katalytisch wirksamer Spurenelemente angegeben. Diese liegen aber weit

Tabelle 12: Umsatzzahlen von Fermenten und einigen katalytisch wirksamen Spurenelementen.
(345,68,344,791,986,1176)

Ferment: (Element):	Substrat:	Temperatur: (Grad Celsius)	Umsatzzahl
Eisen	H ₂ O ₂	0	0,0006
Eisen	Cystein	20	6,5
Mangan	Cystein	20	7500
Platin,Kolloidal	H ₂ O ₂	0	0,01
Eisen,an Vitamin C adsorbiert	H ₂ O ₂	0	1
(Meso-)Hämin	H ₂ O ₂	0	0,6
Meso-)Hämin,an Vit.C adsorbiert	H ₂ O ₂	0	2
Cytochromoxydase	Elektron	20	2300000
Cytochrom c	Elektron	38	1400
Peroxydase	H ₂ O ₂	20	150000
Katalase	H ₂ O ₂	0	(5-30) · 1000000
Katalase	H ₂ O ₂	20	2400000
Katalase	H ₂ O ₂	?	(6-48) · 1000000
Polyphenoloxydase	Cystein	25	7000
Enolase	Glyceratin	20	(0,68-1) · 10000
Urease	Harnstoff	?	7600000
Muskel-Aldolase	Hexose	38	10100
Muskel-Phosphory- lase	Glucose	30	40000
Brenztraubensäure- decarboxylase	Brenztrau- bensäure	30	700-900

unter denen der Fermente und spielen im Stoffwechselgeschehen kaum eine Rolle.

Eine Veränderung der Umsatzzahl der Fermente ist vor allem auch dann zu beobachten, wenn das aktivierende Element durch ein anderes ersetzt wird (105,751,905). Dabei konnte gelegentlich neben der Änderung der Umsatzzahl sogar eine Veränderung der Substratspezifität eines Fermentes beobachtet werden (51). (z.B. Phosphatasen, Peptidasen).

Alle bisher gefundenen Fermente haben sich als Eiweißkörper er-

wiesen. Dabei kann aber der chemische Aufbau der einzelnen Fermente recht unterschiedlich sein. In Tabelle 13, S. 80, sind die Möglichkeiten des Fermentaufbaus schematisch dargestellt. Beim Einordnen der einzelnen Elemente nach diesem Schema zeigt sich nun die Tatsache, daß viele Fermente zwar durch ein bestimmtes Element aktivierbar sind, dieses Element aber im Fermentmolekül nicht enthalten ist. Daraus ergibt sich zwangsläufig die Frage nach dem Wesen der Aktivierung eines Fermentes.

Besonders interessant ist diese Frage deswegen, weil einzelne Elemente bei demselben Ferment unter den gleichen Reaktionsbedingungen einmal aktivierend, dann wieder hemmend wirken können und zusätzlich als dritte Möglichkeit auch einmal völlig wirkungslos bleiben.

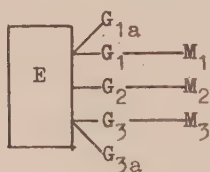
Prinzipiell bestehen für sämtliche Stoffe, die die Fermentreaktion beeinflussen, drei Möglichkeiten dazu. Einmal kann die Wirkung am Fermentmolekül ansetzen, dann am Substratmolekül und schließlich ergibt sich noch die Wirkung über das Reaktionsmilieu. In der Tabelle 14 (S. 81 ff.) sind die einzelnen Möglichkeiten einer derartigen Beeinflussung zusammengestellt. Dabei muß man aber immer berücksichtigen, daß einzelne Elemente an mehreren Stellen wirken können. Die Wirkung der Aktivatoren am Fermentmolekül selbst wird durch Abbildung 4, S. 80, veranschaulicht. Es muß aber darauf hingewiesen werden, daß nicht alle Fermente eine derartige Vielfalt von Aktivierungsmöglichkeiten aufweisen. Dasselbe gilt für die am Substrat wirksamen Aktivatoren und für die indirekten Aktivatoren. Ergänzend zur Wirkung der indirekten Aktivatoren als Stabilisatoren sei erwähnt, daß eine ganze Reihe von Metallen in der Lage sind, durch ihre bloße Anwesenheit die Stabilität von Aminosäuren zu erhöhen. Im einzelnen konnte sogar eine feste Reihenfolge der Metalle im Hinblick auf diese Eigenschaft ermittelt werden (Reihe der Aminosäuren-Stabilitätskonstanten).

Auch die Hemmung der Fermente stellt keinen einheitlichen Vorgang dar. In Tabelle 15 (S. 83) sind die Möglichkeiten einer Fermenthemmung zusammengestellt. In der Vielzahl der Möglichkeiten der Einwirkung auf ein Ferment seitens eines einzelnen Spurenelementes seien sie aktivierender oder hemmender Natur, liegt die Erklärung für die oft widersprechenden Untersuchungsergebnisse.

Tabelle 13: Schema des Fermentaubaues (791)
(modifiziert)

	Apoferment	Coferment	Beispiel
1	Protein	-	Pepsin
2	Protein	Kation	Carboanhydri- tase
3	Protein	niedermolekulare Verbindung	gelbe Oxy- dationsfermente
3a	Protein	niedermolekulare Ver- bindung, in die ein Kation eingelagert ist	Katalase
4	Protein	Protein	
4a	Protein	Ferment (Kinase)	Trypsin

Abbildung 4: Fermentmodell (modifiziert nach Cloetens).
(183,184,185,1126)



Es bedeuten:

E : Fermenteiweiß

G₁, G₂, G₃ : Fermentgruppen,
an die Metalle oder son-
stige hemmende oder akti-
vierende Stoffe angela-
gert werden können.

M₁, M₂, M₃ : Metalle oder sonstige Stoffe, die aktivieren oder
hemmen.

G_{1a}, G_{3a} : Fermentgruppen, über die eine indirekte Aktivie-
rung oder Hemmung möglich ist.

Demnach kann ein Element auf ein und dasselbe Ferment einmal
aktivierend, dann auch hemmend wirken. Entscheidend sind hier
einzig und allein die Reaktionsbedingungen, die der Untersu-
chung zugrunde liegen. Erwähnt sei noch, daß die kompensatori-
sche Aktivierung oder Hemmung eines Fermentes, die in der Ta-
belle der Vollständigkeit halber mit angeführt wurden, selbst-
verständlich nur in vivo gezeigt werden kann.

Tabelle 14: Schematische Übersicht über die Fermentaktivierung
(103,344,596,663,786,791,839,1020,1140).

Aktivator reagiert mit	Wirkungsweise	Bemerkungen
Fermentmolekül als M₁ (direkte Aktivator- Ordnung)	Nimmt an der katalytischen Reaktion direkt teil, z.B. durch Valenzwechsel und Elektronenaufnahme (-abgabe) Umwandlung des inaktiven Proenzyms in das aktive Enzym Dient zur Anheftung des Substrates ans Ferment Ändert das Dispersitätsverhältnis zwischen Substrat und Ferment Auf- oder Umladung von Kolloiden, die an der Reaktion beteiligt sind Verhinderung des Zerfalls des unter Reaktionsbedingungen instabilen Enzyms Ausschaltung von Hemmstoffen, die während der Reaktion auftreten Bildung von Komplexen mit erhöhter Reaktionsgeschwindigkeit Erhöhung der Zerfallsgeschwindigkeit des Enzym-Substrat-Komplexes nach der Reaktion Ermöglicht Wiederherstellung des durch die Reaktion z.B. durch Reduktion veränderten Enzyms Steigert die Wirkung eines anderen Aktivators	Coferment oder Teil desselben (Bindeglied) (Reaktionsvermittler) (Stabilisator) (Protektor) (Beschleuniger) (Regenerator) (Co-Aktivator)
M₂ M₃	Verhindert durch Anlagerung an G₃ die Bindung eines Hemmstoffes Erschwert oder verhindert durch Anlagerung an G_{3a} die Bindung eines Hemmstoffes an G₃	(Hemmungsblockade) (Antihemmstoff)
Substratmolekül (direkte Aktivator- Ordnung)	Nimmt an der Reaktion direkt teil Wandelt unangreifbare Substratformen in angreifbare um Dient zur Anheftung des Substrates ans Ferment	(Bindeglied)

Tabelle 14: (Fortsetzung)

Aktivator reagiert	Wirkungsweise	Bemerkungen
	Ändert das Dispersitätsverhältnis zwischen Substrat und Ferment Auf oder Umladung von Kolloiden Ausschaltung von Hemmstoffen, die während der Reaktion auftreten Bildung von Komplexen mit erhöhter Reaktionsgeschwindigkeit Erhöhung der Zerfallsgeschwindigkeit des Substrat-Enzym-Komplexes nach der Reaktion Steigert die Wirkung eines anderen Aktivators	(Reaktionsvermittler) (Protektor) (Beschleuniger) (Co-Aktivator)
im Reaktionsmilieu (indirekte Aktivatoren)	Katalysiert die Ferment-Substrat-Bindung Wandelt unangreifbare Substratformen in angreifbare um Ändert das Dispersitätsverhältnis zwischen Substrat und Ferment Auf-oder Umladung von Kolloiden Verhindert Zerfall des unter Reaktionsbedingungen instabilen Enzyms Ausschaltung von Hemmstoffen, die während der Reaktion auftreten Katalysiert Bildung von Komplexen mit erhöhter Reaktionsgeschwindigkeit Katalysiert den Zerfall des Enzym-Substrat-Komplexes nach der Reaktion Reaktiviert das durch die Reaktion z.B. durch Reduktion veränderte Enzym Steigert die Wirkung eines direkten Aktivators Löst Hemmstoffe aus dem Fermentmolekül Bindet Hemmstoffe und verhindert so ihre Anlagerung	(Reaktionsvermittler) (Stabilisator) (Protektor) (Beschleuniger) (Regenerator) (Co-Aktivator) (Antihemmstoff) (Neutralisator)
durch Hemmung (Kompensatorische oder paradoxe Aktivatoren)	Verhindert durch Hemmung die Fermentwirkung. Die Folgen verursachen eine kompensatorische Vermehrung (Neubildung) des Fermentes. Dadurch im Endeffekt das Bild einer Aktivierung.	

Tabelle 15: Schematische Übersicht über die Fermenthemmung.
(Lit. Vergleiche Tabelle 141)

Inhibitor reagiert	Wirkungsweise	Bemerkungen
mit Fermentmolekül als (direkte Inhibitoren 1. Ordnung) M₃	Verhindert Reaktion direkt, z.B. durch Elektronenblockade oder durch Bindung einer notwendigen Reaktionskomponente Wandelt das Enzym in eine inaktive Form um (Umwandlung der Molekülstruktur) Bewirkt Zerfall des Enzyms Verhindert Substrat-Enzym-Bindung Ändert das Dispersitätsverhältnis zwischen Enzym und Substrat im ungünstigen Sinn Umladung von Kolloiden Wandelt Stoffe, die während der Reaktion entstehen zu Hemmstoffen um Verhindert Zerfall des Substrat-Enzym-Komplexes nach der Reaktion Bildet inaktive Komplexe, z.B. durch Anlagerung einer hemmenden Gruppe ans Enzym Verhindert Reaktivierung des durch die Reaktion veränderten Enzyms	(Destruktor)
M₁ M₂	Steigert Wirkung eines anderen Inhibitors Verhindert durch Anlagerung an G₁ oder G₂ dort die Bindung eines Aktivators Erschwert oder verhindert durch Anlagerung an G_{1a} die Bindung eines Aktivators an G₁	(Co-Inhibitor) (Aktivierungsblockade) (Antiaktivator)
mit Substrat-Molekül (direkte Inhibitoren 2. Ordnung)	Verhindert Reaktion direkt Wandelt Substrat in unangreifbare Form um Verhindert Substrat-Enzym-Bindung Ändert das Dispersitätsverhältnis zwischen Enzym und Substrat Umladung von Kolloiden Wandelt Stoffe, die während der Reaktion entstehen, zu Hemmstoffen um Verhindert Zerfall des Substrat-Enzym-Komplexes nach der Reaktion Bildet inaktive Komplexe, z.B. durch Bindung einer hemmenden Gruppe ans Substrat Steigert Wirkung eines anderen Inhibitors	(Coinhibitor)
im Reaktionsmilieu (indirekte Inhibitoren)	Bewirkt Zerfall des Enzyms während oder nach der Reaktion Verhindert Substrat-Enzym-Bindung Wandelt Substrat in unangreifbare Form um Ändert das Dispersitätsverhältnis zwischen Enzym und Substrat Umladung von Kolloiden Wandelt Stoffe, die während der Reaktion entstehen zu Hemmstoffen um Verhindert Zerfall des Substrat-Enzym-Komplexes nach der Reaktion Katalysiert die Bildung inaktiver Komplexe, z.B. durch Anlagerung einer hemmenden Gruppe an Substrat oder Enzym Verhindert die Reaktivierung des durch die Reaktion veränderten Enzyms Steigert die Wirkung eines anderen Inhibitors Löst Aktivatoren aus dem Ferment Bindet Aktivatoren und verhindert so ihre Anlagerung ans Ferment	(Destruktor) (Co-Inhibitor) (Antiaktivator) (Aktivierungsblockade)
durch Aktivierung (kompensatorische oder para-doxe Inhibitoren)	Steigert durch Aktivierung die Fermentwirkung derart, daß der Körper kompensatorische Gegenmaßnahmen ergreift, wodurch das Bild einer Hemmung entsteht	

9. Spurenelemente und Hormone.

Im Vordergrund des Zusammenwirkens zwischen Hormonen und Spurenelementen steht das Schilddrüsenhormon. Es enthält Jod als integralen Bestandteil. Da die Bedeutung des Jods als Spurenelement weitgehend durch seinen Einbau in das Schilddrüsenhormon bedingt ist, wird dieses Hormon im speziellen Teil, S.270, näher besprochen, so daß sich eine eingehende Erörterung an dieser Stelle erübrigt. Erwähnt sei in diesem Zusammenhang nur, daß nicht allein das Thyroxin, sondern auch das Dijodthyrosin, das Trijodthyronin und das Thyreoglobulin in die Betrachtung des Schilddrüsenhormons eingeschaltet werden müssen (62,354,358,359,360,425,506,605,721,791,832,999,1020). Dabei liegt bis heute die eigentliche Wirkung des Schilddrüsenhormons im Dunkeln (709). Es konnte lediglich festgestellt werden, daß die Mitochondrien der letzte Wirkort dieses Hormons sind (548,646,859). Auch andere jodierte Eiweißkörper besitzen eine abgeschwächte Thyroxinwirkung (304,830), was die Bedeutung des Jods innerhalb dieses Hormones erneut in den Vordergrund stellt. Die Schilddrüse ist als das zentrale Organ des Jodstoffwechsels anzusprechen. Es darf aber dabei nicht übersehen werden, daß das Thyroxin, wenngleich in viel zu geringen Mengen, auch in anderen Organen produziert wird (388, 428).

Erwähnt sei auch noch die Tatsache der Hemmung der Thyroxinsynthese, die im Grunde in den meisten Fällen eine Verhinderung des Jodeinbaus in das Prohormon darstellt. Auf diese Art wirken Thiourazil (Thioharnstoff) (527,992), Sulfonamide (528) und ähnliche Substanzen. Dagegen ist der Wirkort der sogenannten Kohlkropfnexe (41,484,581,661) (L-5-Vinyl-2-Thiooxasolidon) (41) die Leber. Dabei sei darauf hingewiesen, daß auch das anorganische Jod, bzw. das "Nicht-Thyroxin-Jod" als Antagonist des Thyroxins wirken kann (722,1162). Die Wirkung beruht dabei wohl auf der Verhinderung der Produktion des thyreotropen Hypophysen-Vorderlappen-Hormons (24).

Bemerkenswert ist auch das Zusammenwirken einzelner Vitamine mit dem Schilddrüsenhormon und damit mit dem Jodstoffwechsel. So eignet sich beispielsweise Vitamin C als Gegenmittel zur Kohlkropfnexe (581,584). Umgekehrt senkt die Kohlkropfnexe

den Vitamin C-Gehalt des Organismus. Das Vitamin B₁ besitzt die Eigenschaft, den Körper in etwa vor einer zu starken Thyroxineinwirkung zu schützen (782). Daneben hat aber der Körper noch mehrere Wege zur Unschädlichmachung zuviel erzeugten oder zugeführten Thyroxins, unter anderem auch die Thyroxinausscheidung, die meist über die Galle erfolgt (284,355,1006). Durch diese Thyroxinausscheidung spielt der Schilddrüsenhormonhaushalt auch eine Rolle für den Jodverlust und damit für den Jodbedarf des Körpers.

Noch völlig ungeklärt sind die Zusammenhänge zwischen Thyroxin und Vitamin A (1117). Ein direkter Antagonismus liegt anscheinend nicht vor, eine gegenseitige Einflußnahme kann aber nicht geleugnet werden (71,563). So kommt es bei Thyroxinüberangebot stets zu einem erhöhten Vitamin A Bedarf, möglicherweise durch erhöhten Abbau im Rahmen des gesteigerten Allgemeinstoffwechsels (1019). Insbesondere wird die Umwandlung von Carotin (Provitamin A) in Vitamin A durch die Schilddrüse gesteuert. Diese Steuerung läßt sich aber nicht durch eine entsprechende Steigerung oder Senkung des Grundumsatzes allein erklären (501,521). Umgekehrt beschleunigt Vitamin A die Thyroxinwirkung (71).

Erwähnt sei auch noch, daß mit der Beziehung zum Jod die Zusammenhänge zwischen Thyroxin und Spurenelementen nicht völlig erschöpft sind. So kann einmal durch andere Halogene, Fluor (886) und Brom (8,725), ein relativer Jodantagonismus ausgeübt werden. Daneben liegen noch Beziehungen zum Eisenstoffwechsel vor, einmal durch die myelotrope, erythropoetische Funktion der Schilddrüse, dann aber auch durch noch ungeklärte Schilddrüsenhormonwirkungen. So bewirkt Thyroxinüberangebot eine vermehrte Eisenspeicherung, Unterangebot dagegen eine Entleerung der Eisenspeicher.

Am Rande sei noch erwähnt, daß die Thyroxinsynthese bereits beim Fetus intakt ist, so daß es zu einem Übertritt des fetalen Thyroxins in das mütterliche Blut kommen kann (1182).

Als weiteres Hormon findet das Insulin im Hinblick auf die Zusammenhänge mit den Spurenelementen starke Beachtung. Bekanntlich ist Kristallinsulin zinkhaltig (32,267,388,481,874,1020,1062,1122), wobei die Funktion des Zinks auch von Cadmium, Kobalt

und Nickel übernommen werden kann (1020). Neben der rein stabilisierenden Zinkwirkung wird noch eine weitergehende Bedeutung des Zinks vor allem für die Insulinsynthese angenommen (874,1020,1150). Im einzelnen werden diese Zusammenhänge im speziellen Teil S. 441 ff. näher erläutert, so daß sich eine eingehende Besprechung hier erübrigt. Erwähnt sei nur, daß das Zink im Insulin offensichtlich sowohl an Amino- wie auch an Carboxylgruppen gebunden ist (466). Entsprechend seiner mutmaßlichen Bedeutung für die Insulinsynthese wird das Zink vorwiegend in den Langerhans'schen Inseln des Pankreas gefunden (1135,1136,1137,1150). Auch die sogenannten Sexualhormone weisen vielfache Beziehungen zu den Spurenelementen auf, wenngleich diese bisher in keinem Fall präzise geklärt werden konnten. So bestehen Zusammenhänge zwischen Zink und den Sexualhormonen (302,967). Vor allem aber scheint das Mangan einen weitgehenden Einfluß auf diese Hormongruppe zu besitzen (237,1161). Dabei dürfte der Wirkungsort in diesem Zusammenhang die Leber sein, die ja auch als Umschlagshafen der Hormone bezeichnet wird (237).

Auch die Nebennierenhormone zeigen Beziehungen zu den Spurenelementen. So senkt das Nebennierenrindenhormon den Serum-eisenspiegel (146). Ebenso wirkt verständlicherweise das adrenocorticotrope Hormon des Hypophysenvorderlappens (146).

Eine noch völlig ungeklärte Wirkung hat das Hormon der Nebenschilddrüse (Epithelkörperchen) auf einzelne Spurenelemente. Insbesondere der Siliziumspiegel im Blut erweist sich abhängig von der Hormonproduktion dieses Organes, so daß es bei Unterfunktion zu einer Senkung, bei Überfunktion zu einer Steigerung des Siliziumblutspiegels kommt (133,874).

Am unübersichtlichsten sind die Verhältnisse bei den Hormonen der Hypophyse, im besonderen des Hypophysenvorderlappens. Dies liegt einmal daran, daß dieses Organ eine Vielzahl von Hormonen produziert. Bis heute sind über 20 derartiger Hormone bekannt (920), wobei allerdings für einen Teil von ihnen der exakte Nachweis noch aussteht (920). Zum anderen liegt es wohl daran, daß Untersuchungen an diesem gehirnnahen Organ in vivo weit schwieriger sind, als bei anderen endokrinen Drüsen, die zum Teil sehr leicht isoliert werden können. Hingewiesen sei in die-

sem Zusammenhang vor allem auf das von vielen Seiten vermutete Vorkommen eines Bromhaltigen Hypophysenvorderlappen-Hormons, das während des Schlafes ausgeschüttet werden soll (1020,1122). Einzelheiten hierüber sind im speziellen Teil, S.138 näher erläutert.

10. Spurenelemente und Vitamine.

Bereits im vorhergehenden Kapitel wurden Zusammenhänge zwischen Hormonen und Vitaminen erwähnt. Insofern bestehen auch indirekte Beziehungen der Vitamine zu Spurenelementen. Diese Beziehungen sind aber noch wesentlich inniger und umfangreicher. Im allgemeinen kann man beobachten, daß vitaminreiche Organe auch reich an Spurenelementen, vor allem an Schwermetallen, sind (874, 1044).

Über die Beziehungen zwischen Vitamin A und Thyroxin wurde bereits im vorhergehenden Kapitel gesprochen. Nähere Angaben dazu sind im speziellen Teil, S. 288 gemacht. Demnach liegt zwar kein direkter Antagonismus zwischen Vitamin A und Thyroxin vor (1019), aber bei Thyroxinüberschuß besteht ein erhöhter Vitamin A Bedarf (563), wahrscheinlich durch einen erhöhten Verbrauch im Rahmen des gesteigerten Allgemein-Umsatzes (1019). Vitamin A-Überzufuhr beschleunigt ihrerseits die Thyroxinwirkung (71). Eine physiologische Wirkung des Schilddrüsenhormons stellt auch die Umwandlung des Carotins (Provitamin A) in das Vitamin A dar, die nicht durch die Erhöhung des Grundumsatzes allein erklärt werden kann (501). Erwähnt sei noch, daß der Vitamin A Mangel eine der unzähligen Kropfnoxen darstellt (731).

Ein anderer Zusammenhang besteht zwischen Eisen und Vitamin A. Einmal kann durch häufige Eisengaben ein Vitamin A Mangel hervorgerufen werden (131), auf der anderen Seite ist Eisenjodür in Kombination mit einigen Fettsäuren in der Lage, einen Teil der Funktionen des Vitamin A wenigstens zeitweise zu übernehmen (77). Die Vitamin A Wirkung selbst ist in jedem Fall an die Anwesenheit von Eisen gebunden. Das normale Zelleisen in Form der Zelloxide ist dafür völlig ausreichend (709). Darüber hinaus wird von einigen Autoren auch noch ein unklarer Zusammenhang zwischen Vitamin A und Mangan vermutet (1122).

In ähnlicher Weise wird das Mangan auch mit den Vitaminen der B-Gruppe in Beziehung gebracht; hier soll sich die Manganwirkung vor allem auf die Bildung und den Abbau der einzelnen Vitamine erstrecken (1044, 1122, 1161). Insbesondere das Vitamin B₁ ist manganabhängig, da es dieses Spurenelement zu seinem Abbau und damit zu seiner Wirkung benötigt (591, 780). Aus diesem

Grunde erzeugt die Überzufuhr von Vitamin B₁ einen Manganmangel (790).

Daneben nat sich aber das Vitamin B₁ als kupferabhängig erwiesen (874,1044,1122). Hervorgehoben wird dies dadurch, daß Kupfer die Vitamin B₁ Wirkung intensiviert (77) und eine feste Relation zwischen Vitamin - B₁ - Wirksamkeit und Kupfergehalt besteht. Erwähnt sei noch, daß Vitamin B₁ in etwa in der Lage ist, den Körper vor Gewichtsverlusten bei nicht allzu hohem Thyroxinüberschuß zu bewahren (782).

Zur vollen Wirksamkeit des Vitamin B₂ ist Eisen erforderlich (77), wobei noch nicht geklärt ist, ob diese Eisenwirkung direkt oder indirekt erfolgt. Andererseits beeinflußt Vitamin B₂ den Eisenstoffwechsel indirekt durch Stimulierung des Knochenmark-Zellmechanismus (165).

Das Vitamin B₁₂, dessen Entdeckung erst in jüngerer Zeit gelungen ist, ist das einzige bisher bekannte Vitamin, in dessen Molekülstruktur ein Spurenelement direkt eingebaut ist, nämlich das Kobalt (32,82,152,155,172,254,265,335,395,399,409,428,563,591,873,877,945,1024,1044,1093,1186). Im speziellen Teil, S.308 ff. wird über den Aufbau und die Wirksamkeit der einzelnen Vitamin B₁₂ Komponenten eingehend berichtet, so daß sich eine weitergehende Erörterung an dieser Stelle erübrigt. Es sei nur darauf hingewiesen, daß das Vitamin B₁₂ in einigen verschiedenen Formen auftritt (99,154,155,288,306,309,335,395,409,949), die beim Menschen nicht alle die volle Vitaminwirkung besitzen. Das Kobaltatom in den B₁₂ Vitaminen ist stets zentral gelagert (1044,1129) und dreiwertig (128,129). Das Vitamin B₁₂ ist identisch mit dem extrinsic factor (326,591,635,791) von Castle und stellt zusammen mit dem intrinsic factor den resorbierbaren Anti-Perniciosa-Stoff dar (409,920). Der intrinsic factor stellt ein Protein dar (121), wobei noch umstritten ist, ob es sich dabei um Mucoprotein (155,326,327,330,409,1093), Apoerytheïn (81,155,409,1093), um eine Amino-polypeptidase (18,155) oder um ein noch nicht näher bekanntes Protein handelt. Im wesentlichen kommt dem intrinsic factor lediglich eine resorptionsfördernde und den Vitaminabbau verhindernde Wirkung zu. Erwähnt sei noch, daß die Resorption des Vitamin B₁₂ durch ein anderes Vitamin, die Folsäure

weitgehend begünstigt wird (83,155,327,574). Innerhalb des Körpers ist das reine Vitamin B_{12} der Wirkstoff. Seine Wirkung ist aber dabei wiederum an die Folsäure gekoppelt, da beide Vitamine in den Thymonucleinsäure-Stoffwechsel eingreifen (335,563, 635,1044,1129). Vitamin B_{12} kann indirekt den Eisenstoffwechsel beeinflussen, da die Anregung der Erythropoese mit einer seiner Hauptwirkungen darstellt. Auf diese Weise vermag eine plötzliche Steigerung der Vitamin B_{12} Zufuhr einen sekundären Eisenmangel auszulösen. Die Synthese des Vitamin B_{12} ist bisher nur durch Mikroorganismen durchgeführt worden, höhere Pflanzen und Tiere sind dazu nicht in der Lage. Hierbei sei erwähnt, daß auch bei Perniciosa-Kranken eine Vitamin B_{12} Synthese im Darm stattfindet. Daraus darf geschlossen werden, daß das Vitamin B_{12} im Darm zumindestens nicht in wirksamen Mengen resorbiert werden kann.

Sehr umfangreich sind die Zusammenhänge zwischen Vitamin C und den Spurenelementen. Im Vordergrund steht hier die Wirkung des Mangans, das zur Bildung des Vitamin C offensichtlich erforderlich ist (581,591,842,843,1122,1161). Auf die eingehende Darstellung dieser Probleme im speziellen Teil, S. 367 ff. sei verwiesen. Erwähnt sei hier nur, daß ein Vitamin C Mangel bisher nur beim Menschen, Affen und Meerschweinchen exakt nachgewiesen werden konnte (287). Alle diese Lebewesen zeigen aber einen auffallend niedrigen Mangangehalt im Vergleich zu anderen. Innige Beziehungen bestehen auch zwischen Vitamin C und dem Eisenstoffwechsel (1052). Schon bei der Eisenresorption wirkt Vitamin C durch seine reduzierende Wirkung resorptionsfördernd, da es die Umwandlung des allein resorptionsfähigen zweiwertigen Eisens in die dreiwertige Form verhindert (206,403,563,746, 747,895,1012,1120). Darüber hinaus zeigen sich aber noch engere Verknüpfungen der beiden Wirkstoffe. So fördert Vitamin C innerhalb des intermediären Stoffwechsels durch seine Reduktionskraft die Wirkung vieler Fermente, darunter auch von Eisenhaltigen. Nachgewiesen wurde diese Förderung bisher für die Katalasen, die Dehydrogenasen, die β -Amylase, die Arginase u.a. (919). Alle diese Beziehungen genügen aber nicht, um die auffallende Parallelität zwischen Vitamin C und Eisenstoffwechsel zu erklären (21,895), so daß mit Recht noch weite-

re, bisher unbekannte Berührungspunkte angenommen werden. Eine indirekte Einwirkung besteht noch insofern, als das Vitamin C ebenfalls den erythropoetischen Apparat stimuliert (165). Andererseits bedarf Vitamin C zu seiner vollen Wirksamkeit des Eisens (77); daneben ist aber auch Kupfer hierfür erforderlich (77). Im Einzelnen ist dazu bekannt, daß Kupfer in Vitamin C Gegenwart den anaeroben Abbau katalysiert, wobei Vitamin C mitoxidiert wird (687). Ein weiterer Zusammenhang scheint zwischen Jodstoffwechsel und Vitamin C zu bestehen. So erweist sich der Vitamin C Mangel als indirekte Kropfnoxe (731), während durch das Vitamin direkte Kropfnoxen in ihrer Wirkung unterdrückt und eingeschränkt werden (484). Ob darüber hinaus weitere Beziehungen zur Thyroxinsynthese vorliegen, ist derzeit noch umstritten (563).

Das Vitamin D weist nur wenig Beziehungen zu den Spurenelementen auf. Außer der Tatsache, daß der Vitamin D Mangel sich ebenfalls als indirekte Kropfnoxe auswirkt (731), könnte hier allenfalls noch die antirachitische Wirkung des Fluors erwähnt werden (552). Dabei ist aber ein Zusammenhang mit der Vitamin D Wirkung kaum gegeben, da die antirachitische Wirkung des Fluors wahrscheinlich auf der Beeinflussung der im Knochen wirksamen Phosphatasen beruht.

Über das Vitamin E und seine Wirkung beim Menschen ist noch sehr wenig bekannt (131,275). Doch kann schon gesagt werden, daß zu seiner vollen Wirksamkeit, insbesondere in der Gravidität, Mangan unerlässlich ist (77,931,1161). In welcher Weise das Mangan hier wirkt, ist aber noch völlig unbekannt. Daneben hat Vitamin E aber auch Beziehungen zum Eisen derart, daß häufige Eisengaben zu einem starken Vitamin E Verlust führen, sofern kein Eisenmangel vorliegt (131). Die E Hypervitaminose zeigt unter anderem auch einen ausgesprochenen Jodmangel der Schilddrüse als Wirkung, wobei im Extremfall die Schilddrüse völlig jodfrei werden kann (486).

11. Die Rolle der Spurenelemente beim Tumorgeschehen.

Eine besondere Rolle kommt den Spurenelementen beim Tumorgeschehen zu. Diese Tatsache leuchtet ohne weiteres ein, wenn man bedenkt, daß das abartige Wachstum des Tumors im wesentlichen durch ein verändertes Stoffwechselverhalten der Tumorzelle bedingt ist. Die Tumorzelle weist neben den normalen, oxydativen Abbauvorgängen einen weiteren energieliefernden Vorgang auf in Form des anaeroben Abbaus, der Gärung (170,458, 896,906,1082,1086). Dabei erweist sich das Verhältnis des Spaltungsstoffwechsel zum Oxydationsstoffwechsel als brauchbarer Maßstab für die graduelle Beurteilung der Gutartigkeit oder der Malignität eines Tumors. Während bei gutartigen Tumoren das Verhältnis

Spaltungsstoffwechsel : Oxydationsstoffwechsel zugunsten des letzteren verschoben ist, ist bei bösartigen Tumoren der Spaltungsstoffwechsel drei- bis vielmal höher als bei gutartigen (170,896,906,1086). Legt man diese Beobachtung dem Begriff der Malignität zugrunde, so zeigt sich, daß die Bösartigkeit und die Benignität keine prinzipiellen, sondern nur graduelle Unterschiede darstellen. Die Erfahrungen der Pathologie werden dadurch bestätigt. Ein Übergang ineinander ist ohne weiteres durch Verschiebung der entsprechenden Stoffwechsellage möglich. In diesem Zusammenhang ist es interessant, daß auch embryonales Gewebe einen Gärungsstoffwechsel aufweist, aber zum Unterschied vom Tumor im Laufe der Weiterentwicklung zur reinen oxydativen Verbrennung übergeht. Dabei ist ferner die Tatsache bemerkenswert, daß bei Sauerstoffmangel sämtliche Zellen des Körpers die Fähigkeit zur Gärung aufweisen (1082, 1086). Im Gegensatz dazu gärt aber die Tumorzelle auch bei Sauerstoffanwesenheit (1082). Man kann also den Tumor als eine Stoffwechselerkrankung der Zelle auffassen (1085). Da die Tumorzelle neben dem Gärungsstoffwechsel stets auch noch einen oxydativen Stoffwechsel aufweist, ist es verständlich, daß durch die einseitige Unterbindung der Gärung die Zelle trotzdem weiterlebt, um nach Beendigung der Unterbindung wieder zum Gärungsstoffwechsel zurückzukehren.

Berücksichtigt man die Tatsache, daß alle Vorgänge des Stoffwechsels, insbesondere die des aeroben und des anaeroben Ab-

baus, durch Fermente reguliert werden, die ihrerseits in vielen Fällen der Spurenelemente zu ihrer Aktivierung bedürfen, kann man die Bedeutung dieser Elemente im Rahmen des Tumorgeschehens zum großen Teil darauf zurückführen. Entsprechend der Bedeutung der Fermente für das Stoffwechselgeschehen ist auch die enzymatische Ausrüstung und das Verhältnis der Fermente untereinander in der Tumorzelle verschieden von der Normalzelle (273,1085). Im Vordergrund und in Übereinstimmung mit dem verringerten oxydativen Stoffwechsel steht eine Verringerung der Zellhämine, vor allem der Cytochrome (170,906). Auch die Diaphorasen (906) sind vermindert, ebenso Katalase (170) und Peroxydase (170).

Interessant ist in diesem Zusammenhang, daß der Stoffwechsel auch normaler Zellen während der Teilung obligat anaerob ist (621). Die Oxydationsfermente hemmen daher durch ihre Tätigkeit die Teilung (621). Von vielen Autoren wird dieser Vorgang als die eigentliche Ursache der Entstehung einer Krebsmutterzelle angesehen. Sie setzen für das Entstehen eines Tumors das Vorhandensein einer durch längeren Sauerstoffmangel vorgeschädigten Zelle voraus. Diese Zelle geht wie alle Zellen während der Teilung in die obligate anaerobe Stoffwechselphase über und kann sich danach nur schlecht wieder zum aeroben Stoffwechsel zurückfinden. Wiederholt sich dieser Vorgang mehrmals, so behält diese Zelle schließlich den anaeroben Stoffwechsel auch außerhalb der Teilung bei (1086).

Andrerseits läßt der geringe Gehalt der Tumorzellen an Fermenten des oxydativen Abbaus den Schluß zu, daß diese antimittotisch wirkenden Enzyme möglicherweise deswegen in der Tumorzelle so gering konzentriert sind, damit sie die Tumorzelle in ihrer gesteigerten Teilungstätigkeit nicht behindern. Die einen sehen also den geringen Gehalt des Tumors an derartigen Fermenten als Wirkung, die anderen als Ursache des Tumorgeschehens an.

Auffallenderweise sind andere Fermente im Tumorgewebe gegenüber dem Normalgewebe meist stark erhöht. Im Vordergrund steht hier die Arginase. Ihren hohen Gehalt an diesem Ferment hat aber die Tumorzelle mit absterbenden und nekrotischem Gewebe gemeinsam (170,906). Daneben sind vor allem auch noch Proteasen

(906) und Peptidasen vermehrt. Neben der normalen L-Arginase tritt sowohl im Tumor, wie im nekrotischen Gewebe auch eine eigene D-Arginase auf zusammen mit D-Peptidasen (170, 906). Im Zusammenhang damit steht wohl das hier beobachtete Vorkommen von D-Aminosäuren (906), die normalerweise im Körper nicht oder nur minimal beobachtet werden. Derart abnormale Fermente sind auch im Serum Krebskranker nachgewiesen worden (170). Zumeist werden sie als Abwehrfermente betrachtet (170), obwohl dieser Zusammenhang bisher noch nicht einwandfrei bewiesen werden konnte.

Dabei treten zusätzlich zu diesen spezifischen Fermenten deren Aktivatoren im Serum auf (421), zu denen auch Spurenelemente zählen. Damit läßt sich aber nur ein Teil der Konzentrationsverschiebungen von Spurenelementen im Serum Tumorkranker erklären. Durch die Verschiedenartigkeit der einzelnen Tumoren einerseits, andererseits durch den verschiedenen Malignitätsgrad auch gleichartiger Tumoren, ist es verständlich, daß im Einzelfalle recht unterschiedlich Befunde im Hinblick auf den Gehalt an einzelnen Spurenelementen im Tumor erhoben werden (765).

Entsprechend dem geringen Zellhämoglobinbestand zeigen die meisten Tumoren einen verringerten Eisengehalt gegenüber dem entsprechenden Normalgewebe (273). In diesem Sinne ist auch die Beobachtung zu werten, daß Metastasen mit Ausnahme solcher im Knochenmark stets einen niedrigeren Eisengehalt aufweisen als der Primärtumor (429). Bei Versuchstieren zeigte es sich, daß bei Vorhandensein von Tumoren die normalen Lymphdrüsen bis zum fünffachen ihres üblichen Eisengehaltes aufweisen (1087). Wir haben es hier wahrscheinlich mit einem Abfangen des von den Tumorzellen vermehrt abgegebenen Eisens zu tun. Gelegentlich aber treten auch Tumoren mit extrem hohem Eisengehalt auf, als dessen Ursache fast stets eine Hämorrhagie anzusehen ist (429).

Dem Kupfer kommt für den anaeroben Abbau dieselbe Rolle zu wie dem Eisen für den aeroben Stoffwechsel (802). Dies gilt auch für die Tumorzelle. Insofern ist das Kupfer für die Tumorzelle besonders lebenswichtig. Zur Aktivierung der Gärungsferment reicht aber das in der Normalzelle vorhandene Kupfer ohne weiteres aus. Andererseits werden die am normalen oxydativen Abbau

beteiligten Kupferenzyme nur noch im Rahmen des abgeschwächten Oxydationsstoffwechsels verwendet, so daß die Tumorzelle im allgemeinen sogar weniger Kupfer aufweist als die Normalzelle (273, 348). Ein höherer Kupfergehalt als in der Normalzelle konnte bisher nur beim Uteruscarzinom und seinen Metastasen entdeckt werden.

Ähnlich verhält sich das Zink. Auch dieses Element wird regelmäßig in der Tumorzelle weniger häufig gefunden als in der Normalzelle (273, 348). Auffallenderweise ist bei einigen Tumoren das Leber-Zink vermehrt (765), wohl als Ergebnis des erhöhten Ausstoßes durch die Tumorzellen. Das Verhalten von Zink und Kupfer in Tumoren zeigt die im speziellen Teil, S. 350 wiedergegebene Abbildung 56.

Dieser teilweise verminderte Gehalt an lebenswichtigen Spurenelementen im Tumor wird auch gelegentlich als direkte Ursache des Tumors angesehen. Man glaubt, daß insbesondere bei der Entstehung prä-tumoröser Zellen ein Spurenelementmangel eine verursachende oder doch zumindestens unterstützende Rolle spielt (70). Dazu gehört auch die Beobachtung, daß in Jodmangelgebieten häufiger eine Struma maligna auftritt als anderswo (70). Inwieweit hier der Jodmangel auslösende Ursache ist, ist noch ungeklärt.

Andere Spurenelemente sind im tumorkranken Gewebe vermehrt, wenn auch nicht einheitlich bei allen Tumoren. Am auffälligsten sind dabei die Arsenwerte erhöht und zwar sowohl im Tumor selbst (250, 348), als auch im Serum Tumorkranker (250). Der Arsenblutspiegel beträgt dabei das vier- bis sechsfache der Norm. Ferner wurden im Tumorgewebe Mangan, Silber, Nickel, Quecksilber, Blei und Zinn vermehrt gefunden (348).

Zur Erklärung der in Tumoren häufig erhöht gefundenen Konzentration einzelner Spurenelemente existieren zwei Thesen. Die erste besagt, daß das Tumorgewebe eine spezifische Speicherungsfähigkeit für das betreffende Element besitzt, ähnlich etwa wie der Knochen für Blei (348). Die andere These glaubt, daß diese Elemente schon primär in dem krankhaften Gewebe konzentriert waren und als Ursache oder Mitursache für den Tumor anzusehen sind (348). Da der aerobe Abbau innerhalb der Zelle eine Zellteilung verhindert oder doch einschränkt, sind alle jene Stoff-

fe als Mitosegift wirksam, die in irgendeiner Weise den aeroben Stoffwechsel begünstigen. So wirken beispielsweise Zink (429) oder Eisen im Sinne der Wiederherstellung der normalen Atmung und damit antimitotisch. Für einzelne Elemente, insbesondere für Kobalt, konnte aber gezeigt werden, daß diese Wirkung gegenüber einer spezifischen Beeinflussung der Tumorzelle zurücktritt. Die Tumorzelle erweist sich durch ihren gesteigerten Gärungsstoffwechsel und durch ihre vermehrten Teilungsvorgänge sehr bedürftig für Wasserstoffdonatoren (z.B. Glutathion, Cystein) (405). Diese Stoffe werden nun von einer Reihe von Elementen, neben Kobalt (766) auch Kupfer, Nickel, Mangan und Arsen durch Bildung eines Metallkomplexes blockiert (405). Es kann dadurch zur Abbremsung eines ungezügelter Wachstums kommen (405). Man spricht hier von einer cytostatischen Wirkung dieser Spurenelemente (405). Eine Heilung, also eine cyto-cide Wirkung, kann dabei natürlich nicht beobachtet werden. Neben dieser als Stoffwechselbremsung anzusprechenden Wirkung zeigen fast alle Metalle eine zusätzliche antimitotische Wirkung, wenn sie in eine Verbindung der Formel $R-Me-X$ eingebaut sind. Dabei bedeutet Me das Metall, R einen aliphatischen oder aromatischen Rest und X ein organisches oder anorganisches Anion (581). Bisher konnte die Wirksamkeit derartiger Substanzen für Quecksilber, Blei, Wismut, Arsen, Zinn und Antimon nachgewiesen werden. Die Wirkung solcher Komplexe muß aber streng genommen als pharmakologischer Effekt betrachtet werden.

12. Toxizität und Radioaktivität bei Spurenelementen.

Immer wieder findet man in verschiedenen Veröffentlichungen die Bezeichnung toxisches Spurenelement. Diese Bezeichnung ist abzulehnen, wie schon bei der Besprechung der Einteilung der Spurenelemente (S. 14) erwähnt wurde. Wenn man von der Definition des Spurenelementes ausgeht, die ja die normale Konzentration eines solchen Elementes im Körper zur Grundlage hat, so wird klar, daß die Bezeichnung toxisches Spurenelement in sich einen Widerspruch darstellt, weil das Auftreten toxischer Erscheinungen in keinem Fall als normal bezeichnet werden kann. Unter der Bezeichnung toxisches Spurenelement verstehen die meisten Verfasser, die diesen Terminus anwenden, ein Spurenelement, das bei Überzufuhr toxische Erscheinungen auslöst. Soweit derartige Erscheinungen unter natürlichen Bedingungen vorkommen, mag eine solche Bezeichnung noch verständlich sein. Als Beispiel seien hier nur die als Haffkrankheit bezeichnete chronische Arsenvergiftung durch übermäßigen Seefischgenuß, die als Kupfermangel aufzufassende Molybdänkrankheit der Wiederkäuer bei stark Molybdän-haltigem Boden und die durch starken Selenbodgehalt bedingte Selenintoxikation angeführt. Erwähnt sei, daß es sich bei allen derartigen Fällen um eine chronische Intoxikation handelt, die sich über sehr lange Zeiträume erstreckt.

Abzulehnen auf jedem Fall ist aber die Bezeichnung toxisches Spurenelement dort, wo eine Intoxikation durch ein Element erst durch experimentelle Überzufuhr oder durch Überzufuhr im Rahmen der Technisierung, etwa durch Fabrikabgase, ausgelöst werden kann (649). Wie überall, so ist auch hier die Frage der Toxizität eine Frage der Dosierung. Würde man die Bezeichnung konsequent anwenden, so müßte man auch Höchstleistungselemente, wie etwa das Eisen (206,275) oder das Kupfer als toxische Elemente bezeichnen, da bei entsprechender Überzufuhr diese Elemente ebenfalls toxische Erscheinungen auslösen. Eine Betrachtung der Toxizität der einzelnen Elemente im Rahmen dieser Arbeit würde zu weit führen. Deshalb wird in der Tabelle 16 nur eine Auswahl toxischer und letaler Dosen wiedergegeben, die lediglich zeigen soll, daß die zur Erzielung toxischer Erscheinungen notwendige Zufuhr bei normaler Lebensweise nie erreicht werden kann.

Tabelle 16: Toxische und letale Dosen einiger Spurenelemente
bei oraler Zufuhr beim Menschen
(206,249,275,314,455,711,920,1060)

akut					chronisch	
Form		toxische Dosis	minimale letale Dosis	letale Dosis	Form	toxische Dosis (Dosis : Zeiteinheit: Einnahmedauer)
Sb	Brech- wein- stein			0,182		
As	As ₂ O ₃	0,007- 0,023	0,045	0,07- 0,227		
Ba	BaCl ₂			1,3-2,8		
Pb	Acetat	0,35		15,5- 31,1	Acetat	1mg/Tag/Monate 5mg/Tag/Wochen
Br	NaBr			77,65	NaBr	7,7g/Tag/?
Cd	?			56		
Cr	Kalium- bichro- mat	0,18		2,1-2,8		
Fe	FeSO ₄			n x 10		
F	NaF			2,26- 4,52		
I	Jod- tinktur			2,8	Jodid	0,5-1mg/Tag/?
Li	LiCl	0,65- 0,82				
Ln	KMnO ₄			1,5-3,5		
Hg	HgCl ₂	0,07- 0,15		0,15- 0,75		
Ra	?			0,001		
Tl	Acetat Sulfat		0,55 0,56	0,78 0,8		
U	?	0,0035		0,01		

Die Dosisangaben der Spalte "akute Intoxikation" bedeuten Gramm. Die Gewichtseinheit ist dabei in allen Fällen auf das reine Element und nicht auf die verwendete Substanz bezogen. Zum Element Radium sei bemerkt, daß die akute letale Dosis auch dann noch letal wirkt, wenn sie über Jahre verteilt wird.

Im einzelnen hat sich erwiesen, daß Arsen, Quecksilber und Uran die einzigen Metalle sind, die in Form ihrer gewöhnlich vorkommenden Salze vom Körper überhaupt in genügender Menge resorbiert werden können, um eine akute Vergiftung auszulösen (955). Voraussetzung ist dabei allerdings, daß die Zufuhr in nicht ätzenden Dosen erfolgt, da andernfalls durch Verätzung der Magen-Darm-Schleimhaut eine Änderung der Resorptionsverhältnisse auftritt.

Eine besondere Bedeutung im Hinblick auf mögliche toxische Schädigungen kommt auch den radioaktiven Elementen zu. Da diese, vor allem Radium und Uran, normalerweise im menschlichen Körper vorkommen, besitzt das normale Gewebe eine bestimmte natürliche Radioaktivität (570). Diese Radioaktivität der Gewebe nimmt im Laufe des Lebens gesetzmäßig zu. Im speziellen Teil S. 389 ist dazu eingehend Stellung genommen. Diese Zunahme ist aber wesentlich geringer, als die letale Dosis, die in der Tabelle 16 angegeben ist. Selbst wenn man zur Berechnung des Radiumgehaltes des Körpers gemäß der auf Seite 351 wiedergegebenen Formel den Radiumgehalt des Neugeborenen gleichsetzt mit dem Erwachsenen-Durchschnittsgehalt, was praktisch unmöglich ist, würde sich in 50 Jahren nur eine Zunahme um rund 0,9mg errechnen. Aus diesen Gründen ist es auch unwahrscheinlich, daß die Zunahme der natürlichen Radioaktivität die Ursache für die Alterung und schließlich für den natürlichen Tod bildet. Zudem müßte dann die örtlich verschiedene Exposition zusammen mit anderen Faktoren, die eine unterschiedliche Radiumzufuhr bedingen, letzten Endes einen erkennbaren Zusammenhang mit der Alterung aufweisen. Solche Zusammenhänge sind aber bis heute unbekannt.

Betrachtet man aber die Zunahme der natürlichen Radioaktivität des Gewebes nicht als einzige Ursache für die Alterung, sondern als einen Faktor, der zusammen mit vielen anderen die Alterung bedingt, so kann durch die gegenseitige Beeinflussung der Faktoren die Wirkung eines einzelnen Faktors nicht ohne weiteres erkannt werden. Aus diesem Grund müssen erst weitere Forschungsergebnisse erarbeitet werden, ehe man zu diesem Problem endgültig Stellung nehmen kann.

Die Zunahme einzelner Elemente im Laufe des Lebens im Organis-

mus ist aber nicht auf die radioaktiven Elemente allein beschränkt. Ihren wesentlichen Grund hat diese Erscheinung darin, daß die Zufuhr die Ausscheidung überwiegt. Eine untergeordnete Rolle, die allerdings auch nicht vernachlässigt werden darf, kommt dabei der Rückresorption zu, die gelegentlich eine umfassende Ausfuhr des betreffenden Elementes verhindert und dadurch den Körper zur Ablagerung zwingt.

Die so im Organismus angereicherten Elemente werden in den verschiedensten Geweben, vorwiegend jedoch im Skelettsystem abgelagert. Dabei sei bemerkt, daß derartige Ablagerungen meist nicht mehr mobilisiert werden können, im Gegensatz zur Depositionierung. Hier handelt es sich um eine vom Körper zurückgehaltene, bestimmte Menge eines Elementes, die bei Bedarf wieder zur Verfügung gestellt werden kann. Allerdings sind die Übergänge zwischen diesen beiden Speicherungsformen fließend, so daß nicht in allen Fällen eindeutig feststellbar ist, ob es sich um eine Ablagerung oder um ein Depot handelt.

13. Die Beziehungen zwischen Atombau und physiologischer Funktion der Spurenelemente. (Nährstofflinie).

Viele Mühe wurde darauf verwandt, Gesetzmäßigkeiten zu entdecken, die uns erlauben, aus dem Atombau nicht nur die chemischen und physikalischen Eigenschaften eines Elementes vorauszusagen, sondern auch seine physiologische Bedeutung daraus abzuleiten. Dieses erstrebenswerte Fernziel ist zwar noch lange nicht erreicht, doch ist es gelungen, einzelne Regeln in diesem Zusammenhang zu entwickeln (874).

Betrachtet man das Periodische System der Grundstoffe (PSG), so findet man zunächst, daß die physiologisch bedeutsamen Elemente, sowohl Makro- als auch Spurenelemente, eine zusammenhängende Fläche bedecken (466). In der Abbildung 5, die das PSG wiedergibt, (S.102), ist diese Fläche durch Schraffierung gekennzeichnet. Dabei zeigt sich, daß sich die lebensnotwendigen Elemente längs einer Linie häufen, die vom Kohlenstoff ausgehend beiderseits zu den Randelementen der 4. Periode zieht. Diese Linie bezeichnet man nach einem aus der Botanik übernommenen Begriff als Nährstofflinie (287,874,1122). Von wenigen Ausnahmen, z.B. Jod, abgesehen, scheint die physiologische Bedeutung eines Elementes umso geringer, je weiter es von dieser Nährstofflinie entfernt ist (874).

Daneben ist auch auffallend, daß die Elemente, deren Nachweis im Organismus bisher nicht gelungen ist, sämtlich unterhalb einer diagonalen Trennlinie liegen, die vom Helium zum Frankium gezogen gedacht ist. Sicher spielt dabei einmal die Tatsache eine Rolle, daß viele dieser Elemente in der Erdoberfläche an und für sich sehr selten vorkommen. Darüber hinaus scheint aber die Aufnahmefähigkeit des Körpers für diese Elemente gegenüber denen oberhalb dieser Trennlinie verringert zu sein.

Schon in den vorhergehenden Kapiteln wurde darauf hingewiesen, daß die Konzentration eines Elementes mit einen wesentlichen Faktor für die Beurteilung seiner Funktion im Organismus darstellt. In diesem Sinne gilt das Arndt'sche Gesetz (983,1126), wonach die Wirkung eines Elementes letzten Endes eine Funktion seiner Konzentration ist, auch für die Spurenelemente. Die Konzentration eines Elementes im Körper hängt aber unter anderem auch von der Aufnahme ab.

Abbildung 5 : Periodisches System der Elemente und Nährstofflinie.

Die Bioelemente sind durch Schraffierung hervorgehoben. Die doppelt ausgezogene Linie stellt die Nährstofflinie dar.

	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII						
	a b	a b	a b	a b	a b	a b	a b	a	b					
1	H								He					
2	Li	Be	B	C	N	O	F		Ne					
3	Na	Mg	Al	Si	P	S	Cl		A					
4	K	Ca	Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni				
	Cu	Zn	Ga	Ge	As	Se	Br		Kr					
5	Rb	Sr	Y	Zr	Nb	Mo	Tc	Ru	Rh	Pd				
	Ag	Cd	In	Sn	Sb	Te	I		Xe					
6	Cs	Ba	La ^x	Hf	Ta	W	Re	Os	Ir	Pt				
	Au	Hg	Tl	Pb	Bi	Po	At		Rn					
7	Fr	Ra	Ac ^{xx}	-	-	-	-	-	-	-	-			
x	Ce	Pr	Nd	Pm	Sm	Eu	Gd	Tb	Dy	Ho	Er	Tm	Yb	Lu
xx	Th	Pa	U	Np	Pu	Am	Cm	Bk	Cf	-	-	-	-	-

Dabei können die Aufnahmebedingungen für die einzelnen Elemente recht unterschiedlich sein. Im großen und ganzen darf akzeptiert werden, daß die Spurenelemente in der Ionenform resorbiert werden (466), wenngleich in einzelnen Fällen, z.B. beim Jod, nachgewiesen werden konnte, daß auch die atomare Form resorbiert werden kann. Für die Resorption, und damit indirekt für die Bedeutung eines Elementes, spielen die Löslichkeitsverhältnisse eine Rolle. In den allermeisten Fällen steht hier die Wasserlöslichkeit im Vordergrund, auch wenn in einzelnen Fällen die Fettlöslichkeit zur Grundlage der Resorption werden kann. Daß aber vollständig ungelöste Stoffe zur Resorption gelangen würden, konnte bis heute noch in keinem einzigen Fall nachgewiesen werden. So gilt nach wie vor der alte Satz: *Corpora nisi soluta, nisi agunt*. Von großer Bedeutung für Resorption der Spurenelemente aus der Nahrung ist ferner das sogenannte Gesetz des Minimums. Es besagt, daß für das Gedeihen eines Lebewesens die optimale Menge des im Minimum vorliegenden lebenswichtigen Stoffes entscheidend ist (282). Elemente, die in einer über diesem Optimum liegenden Menge zugeführt werden, werden zu einem relativ geringeren Prozentsatz aus der Nahrung resorbiert als jene Elemente, deren Angebot das Optimum unterschreitet.

Ferner darf nicht übersehen werden, daß der Organismus in vielen Fällen die Resorption selbst regelt. Aus all diesen Gründen ist es sehr schwierig, allein aus der Stellung eines Elementes im PSG Rückschlüsse auf die Resorption und damit indirekt auch auf seine Funktion bzw. seine Funktionsmöglichkeiten im Organismus zu ziehen.

Noch viel unbefriedigender sind die Versuche, nicht nur Resorption und Ausscheidung eines Elementes aus seinem Atombau zu erklären, sondern darüber hinaus noch seine gesamte physiologische Bedeutung (287). Behält man aber die Unzulänglichkeit derartiger Erklärungsversuche im Auge und beschränkt man sich dabei nur auf Vermutungen, so darf nicht übersehen werden, daß derartige Vermutungen durchaus wertvolle Hilfen für die Forschung sein können.

Einmal spielt sicher das Verhältnis von Äquivalentgewicht zum Atomvolumen eine Rolle. Allgemein kann gesagt werden, daß der

Verdacht einer physiologischen Bedeutung eines Elementes desto größer ist, je kleiner der Quotient

Äquivalentgewicht : Atomvolumen

ist (874). Neben Valenz, Atomvolumen und Atomgewicht, die im obigen Quotienten berücksichtigt werden, spielt aber auch die Polarisierung eine Rolle und zwar sowohl die Polarisierbarkeit einerseits, wie das Polarisationsvermögen andererseits (104,117, 1010). Vielfach wird zum Beispiel die hervorstechende Wirkung der Elemente der Nebengruppen, etwa bei der Fermentaktivierung auf das starke Polarisationsvermögen dieser Elemente zurückgeführt (104,1010).

Hinzu kommt die ebenfalls von Ionenradius und Valenz abhängige Feldstärke, die vor allem mitverantwortlich für die anziehenden Kräfte der Elemente ist (104,1010,1140). Daneben spielen noch der pH-Wert und magnetochemische Eigenschaften der Elemente, die nicht ausschließlich durch die Feldstärke erklärbar sind, eine Rolle.

Zum Schluß sei nochmals bemerkt, daß diese allgemeinen Betrachtungen nicht ohne weiteres auf ein einzelnes Element anwendbar sind (611). Beispielsweise läßt sich die verschieden große Affinität der einzelnen Metalle zu den Aminosäuren (25,778) dadurch allein nicht befriedigend erklären. Man ist daher bei der Betrachtung eines einzelnen Elementes noch immer auf Vermutungen angewiesen, die erst durch eingehende Untersuchungen bestätigt werden müssen.

S P E Z I E L L E R T E I L . (Systematik der Spurenelemente).

Da, wie schon im allgemeinen Teil erwähnt wurde, eine zufriedenstellende biologische Unterteilung der Spurenelemente nicht existiert, ist die Reihenfolge der Elemente in diesem Teil nach dem Alphabet geordnet. Diese Ordnung wurde auch der nach dem Periodischen System vorgezogen, da sich dadurch ein einzelnes Element vor allem von chemisch nicht eingehend informierten Lesern leichter finden läßt.

Die angegebenen Zahlenwerte entstammen sämtlichen greifbaren Literaturangaben, die sich in das verwendete Bezugssystem g (mg, μ g) / 100g Frischsubstanz einordnen ließen. (Vergleiche hierzu die Ausführungen in Kapitel 4, S.26 ff).

Dort, wo mehrere Werte angegeben sind, bedeutet der erste den niedrigsten, der letzte den höchsten in der Literatur gefundenen Wert. Die mittlere Wertangabe stellt das arithmetische Mittel aller genannten Werte dar.

-.--.-.-.-

Actiniden: Siehe Transurane!

Actinium: Ac, OZ 89

Actinium ist ein Zerfallsprodukt des Actinourans (U^{235}). Dieses ist ein natürliches Uranisotop, dessen Häufigkeit 0,71% des Gesamturans beträgt (1188). Demnach ist Actinium, das in seinem natürlichen Vorkommen stets an Uran gebunden ist, sehr selten. Seine Häufigkeit beträgt $1,5 \times 10^{-8}\%$ des Urans; dies entspricht einer Häufigkeit von $9 \times 10^{-14}\%$ der Erdoberfläche (1188).

Actinium ist auch im menschlichen Körper ein Begleiter des Urans. Berücksichtigt man die Tatsache, daß bereits das Uran im Organismus in einer sehr geringen Konzentration vorliegt, so ist es verständlich, daß Actinium mit unseren heutigen Nachweismethoden darin nicht mehr gefunden werden kann. Irgendeine physiologische Bedeutung kommt nach unserem derzeitigen Wissen dem Actinium nicht zu. Da Actinium den Actiniden chemisch nahe verwandt ist, deren bekanntester Vertreter das Uran ist, liegt der Schluß nahe, daß das Actinium im Körper lediglich als Begleiter des Urans auftritt, ohne sich hinsichtlich seines Verhaltens in der Resorption, der Ausscheidung oder während seines Aufenthal-

tes im Körper vom Uran zu unterscheiden.

Der Vollständigkeit halber sei noch erwähnt, daß ein Actinium-Isotop auch als Thorium-Zerfallsprodukt vorkommt (Ac^{228}). Es wird auch als Mesothorium bezeichnet. Dieses Isotop ist äußerst kurzlebig und daher sehr selten, so daß sein Vorkommen gegenüber dem normalen Actinium (Ac^{227}) nicht ins Gewicht fällt (1188).

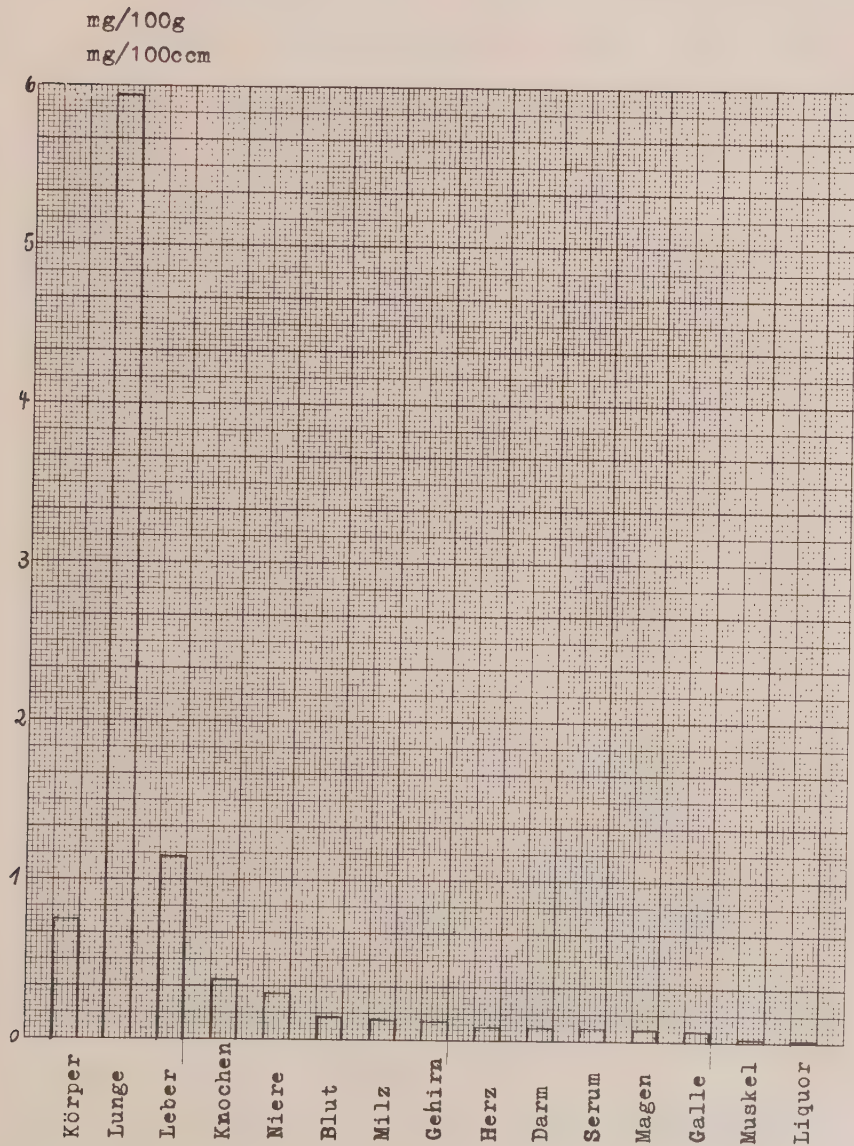
Aluminium: Al, OZ 13

Aluminium, dessen Häufigkeit innerhalb der Erdoberfläche ca.8% beträgt (364,466,544,1188), gehört zu den am häufigsten auf der Erde vorkommenden Elementen. Das Element ist mit einer Konzentration von 0,00075% regelmäßiger Bestandteil des menschlichen Körpers. Dies entspricht beim erwachsenen Menschen einem Aluminiumgehalt von rund 0,5g. Aluminium liegt also im Körper in einer wesentlich geringeren Konzentration vor, als in der Erdoberfläche. Die Verteilung des Elementes auf die einzelnen Organe zeigt die Abbildung 6, S. 107, sowie die dazugehörige Tabelle 17.

Tabelle 17: Aluminiumgehalt des Körpers, der Organe und der Körperflüssigkeiten (2,32,198,227,274,431,433,466,591,791,874,918,1020,1044,1081,1123,1125,1126,1188)

Lunge	5,94	mg/100g Frischsubstanz
Leber	0,16 - 1,14	3,32
Knochen	0,24 - 0,37	0,50
Niere	0,04 - 0,29	0,87
Milz	0,13	
Gehirn	0,004 - 0,12	0,203
Herz	0,04 - 0,087	0,22
Darm	0,087	
Magen	0,073	
Skelettmuskel	0,015	
Vollblut	0,013 - 0,14	1,3 mg/100 ccm
Serum	0,0055 - 0,079	0,21
Galle	0,069 - 0,069	0,07
Liquor	0,0125	
Gesamtkörper	0,00007 - 0,00075	0,001 %
	0,049 - 0,525	0,7 g

Abbildung 6: Aluminiumgehalt des Körpers, der Organe und der Körperflüssigkeiten.



Zu der Tabelle ist zu bemerken, daß Aluminium ein hartnäckiger Begleiter des Eisens ist. Diese Tatsache gibt häufig Anlaß zu Falschanalysen (466). Bei dem untersuchten Personenkreis handelt es sich um Aluminium-Fremde, also um Personen, die nicht durch berufliche oder sonstige Einwirkungen dem Aluminium in irgendeiner Form besonders ausgesetzt waren.

Aluminium konnte ferner qualitativ nachgewiesen werden in folgenden Organen: Haut (197,198,219), Hoden (198,797), Hypophyse (797), Nebenniere (198,797,874), Pankreas (198,466), Parotis (198), Schilddrüse (198,874), Zahn (Schmelz und Dentin) (611), Zirbeldrüse (797) sowie in der Muttermilch (2,220,1173).

Das Vorkommen von Aluminium im Körper in einer wesentlich geringeren Konzentration als in der Erdoberfläche ist vor allem bedingt durch eine minimale Resorption, die nur einen Bruchteil des in der Nahrung enthaltenen Aluminiums aufnimmt (249, 591,1125). Die Resorption ist ziemlich konstant, ihre Höhe also unabhängig vom Angebot (1125). Der Körper speichert Aluminium nicht (1125). Mit zunehmenden Alter wird es vor allem in der Leber und in der Lunge geringfügig angereichert (591). Resorptionsort ist der Magen-Darm-Kanal, insbesondere die oberen Dünndarmabschnitte.

Entsprechend der minimalen Resorption ist auch die Ausscheidung dieses Elementes gering. Der größte Teil wird dabei über den Darm ausgeschieden (591), nur ein kleiner Teil durch die Nieren. Das Nahrungsangebot bewegt sich normal zwischen 10 und 40mg pro Tag (591). Die mit dem Kot ausgeschiedene Menge, je nach Nahrungszusammensetzung ebenfalls 10 bis 40 mg pro Tag (591), entspricht dem jeweiligen Angebot. Die mit dem Urin ausgeschiedene Menge bewegt sich zwischen 0,04 und 0,1mg pro Tag (591).

Die für den Körper erforderliche Menge ist also sehr gering. Der Tagesbedarf wird mit 10 - 20 μg angegeben. Mangelerkrankungen sind weder beim Menschen, noch beim Tier bekannt. Ratten kamen beispielsweise mit weniger als 1 μg /Tag aus, ohne Ausfallerscheinungen zu zeigen (287,591) Berichte über angebliche Aluminium-Mangelerkrankungen bei Tieren in Form von Wachstums- hemmung (364,1125) und Störung der Keimdrüsentätigkeit (364) bedürfen erst noch der Bestätigung. Da bei diesen Versuchen

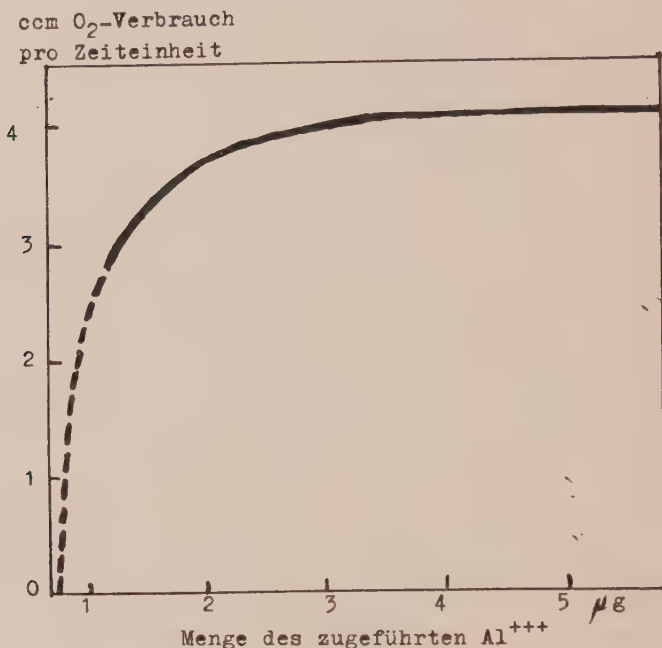
die täglich zugeführte Aluminiummenge wesentlich unter $1\mu\text{g}$ liegt, ist der Verdacht einer weitgehenden Denaturierung der Nahrung gegeben. Anders läßt sich ein derartig starker Aluminiumentzug aus der Nahrung kaum durchführen.

Sicher ist, daß Aluminium einen weitgehenden Einfluß auf Stoffwechselvorgänge ausübt, wobei seine Eigenschaft als natürlicher Aktivator der Succinodehydrogenase (Bernsteinsäuredehydrogenase) am besten untersucht ist (47,473,519,546,591,791,890,966,986,1140). Im allgemeinen Teil, S. 60, ist dieses Ferment eingehend besprochen. Der Vorgang der durch die Succinodehydrogenase katalysierten Umsetzung ist im Rahmen des sogenannten Tricarbonsäurezyclus eng mit der Zellatmung verbunden, so daß man gelegentlich von einem Succinodehydrogenase-Cytochrom-System spricht (591,966,1140). Abbildung 7, S. 110 zeigt die Wirkung von Aluminium auf die Succinodehydrogenase. Da über den chemischen Aufbau des Fermentes nichts bekannt ist, ist auch die Form, in der das Aluminium das Ferment aktiviert, stark umstritten. Im allgemeinen nimmt man an, daß das Aluminium fest in das Fermentmolekül eingebaut ist. Andererseits wird aber auch eine indirekte Aktivierung des Fermentes vermutet (791,890), wobei dem Aluminium die Rolle eines spezifischen Antiinhibitors zukommen soll (890). Aluminium liegt in allen Organen und Körperzellen in einer Konzentration vor, die zur Aktivierung des Fermentes vollkommen ausreicht (473). Das natürlich vorkommende Ferment wurde bisher nur Aluminium-haltig gefunden, so daß ein Ersatz des Aluminiums durch ein anderes Element im Körper hierbei sehr unwahrscheinlich ist.

Darüber hinaus zeigt das Aluminium eine aktivierende Wirkung auf weitere Fermentsysteme. So aktiviert es als 2. Metall die Phosphoglucomutase (966). Ferner besitzt Aluminium noch eine allerdings sehr schwache Aktivierungsfähigkeit für die Oxalbernsteinsäuredecarboxylase (755). (Beide Fermente werden im allgemeinen Teil, S. 71 und S. 67 näher erläutert).

Im ganzen gesehen beeinflußt Aluminium alle jene Teile des Stoffwechsels, an denen die Phosphorsäure mitbeteiligt ist, ohne daß im einzelnen die Zusammenhänge bekannt wären. Man spricht daher von einer phosphatatischen Wirkung des Aluminiums (56). Gelegentlich erweist sich Aluminium auch als schwa-

Abbildung 7: Aktivierung der Succinodehydrogenase durch Aluminium. (Aus Lit.Nr. 473).



cher Inhibitor, so z.B. bei der Hefecarboxylase (631). Alle diese Beobachtungen lassen noch keinen endgültigen Schluß zu, aber der Verdacht, daß Aluminium neben der Aktivierung der Succinodehydrogenase noch weitere wichtige Aufgaben im Körper zu erfüllen hat, wird dadurch bekräftigt.

Aluminium verstärkt auch die Antikörper-bildende Eigenschaft der Antigene (971). Wieweit ihm hier eine physiologische Rolle zukommt, ist noch völlig unklar. Über den Einbau von Aluminium in die Zahnhartsubstanz ist bekannt, daß Aluminium an die Stelle von Calcium treten kann, ohne die Apatitform zu verändern oder zu zerstören (611).

Americium: Siehe Transurane!

Antimon: Sb, OZ 51

Die Häufigkeit des Antimons in der Erdoberfläche beträgt etwa $5 \times 10^{-5}\%$ (466,544,1188). Trotzdem es regelmäßig, wenn auch in geringster Konzentration im menschlichen Körper gefunden wird (249), ist über seine physiologische Bedeutung nichts bekannt, falls es eine derartige Bedeutung überhaupt besitzt. Vor allem im Skelettsystem ist Antimon nachweisbar (379).

Die Resorption des Elementes erfolgt sowohl über den Magen-Darm-Kanal, als auch über die Lunge. Außer von Darm und Niere wird es auch durch den Speichel ausgeschieden (791).

Bei Untersuchungen mit radioaktivem Antimon in geringster Konzentration zeigte sich, daß das Element in der Schilddrüse, in der Nebenschilddrüse und in der Leber angereichert wird (84). Ob dieses Verhalten allerdings den natürlichen Vorgängen entspricht, ist noch nicht völlig geklärt.

Antimon geht diaplacentar von der Mutter auf den Fetus über (111, 955). Inwieweit die pharmakologisch bekannte Antimonwirkung auf die Hämoglobinsynthese (158,403) einen physiologischen Vorgang darstellt, ist vorläufig noch unbekannt. Vermutlich handelt es sich hierbei um eine unspezifische Knochenmarksreizung. Unklar ist dabei auch noch, ob dem Antimon diese Wirkung auch in der im Körper normalerweise vorhandenen geringen Konzentration zukommt.

Argon: Siehe Edelgase!

Arsen: As, OZ 33

Die Häufigkeit des Arsens in der Erdoberfläche beträgt etwa $5 \times 10^{-4} \%$ (466,544,1188). Arsen erscheint als regelmäßiger Bestandteil des menschlichen Körpers (1,2,77,107,249,267,413, 466,791,931,1158) in einer durchschnittlichen Konzentration von 0,00026%, entsprechend 0,18g. Die Häufigkeit des Arsens im Körper ist abhängig von der Zufuhr mit der Nahrung und schwankt deshalb in weiten Grenzen.

Die Tabelle 18 und die dazugehörige Abbildung 8 (S. 113 u.114) zeigen die mengenmäßige Verteilung des Arsens im Körper. Außer in den bereits in der Tabelle angeführten Organen konnte Arsen noch qualitativ nachgewiesen werden in Fettgewebe (856), Galle

(267), Gallenblase (856), Harnblase (856), Hoden (856), Linse (822,856), Muttermilch (267,287,709), Narbengewebe (822,856), Ovar (856), Pankreas (856), Placenta (466), Rückenmark (856), Schweiß (267,1054), Thymus (267,558,856,955), Trachea (856) und Zunge (856). Zu den in der Tabelle angegebenen Werten bei Haaren und Nägeln muß betont werden, daß bei ihrer Gewinnung die Frage der vorhergehenden Reinigung eine Rolle spielt. Straßenstaub, der meist stark Arsen-haltig ist (0,4 - 0,5 mg/100g) (989), kann die Werte beeinflussen. Andererseits kann aber eine zu weit gehende Reinigung durch Auslaugung das Ergebnis ebenfalls verfälschen.

Die Resorption des Arsens ist auf mehreren Wegen möglich (267). Im Vordergrund steht die Aufnahme durch den Magen-Darm-Kanal (267,775). Daneben wird es aber auch von sämtlichen übrigen Schleimhäuten (267) und von der Haut resorbiert (267,775). Insbesondere im Bereich der Atemwege kann die Resorption beträchtliche Größen erreichen (267,775). Die Aufnahme durch die Haut spielt besonders beim Baden in Arsenreichen Gewässern eine Rolle (404).

Die Ausscheidung des Arsens im Rahmen des physiologischen Arsenstoffwechsels erfolgt weitgehend durch den Urin (134,267, 775,1110), kleinere Mengen werden auch durch die Darmschleimhaut (775,1054), die Galle (267), die Ausatemungsluft (267,775, 874), den Speichel (435), den Schweiß (267,1054) sowie zeitweise durch die Muttermilch (267,287,709,1054) und das Menstrualblut (267,334,369,424,431,1020) ausgeschieden. Ein Teil wird auch mit der Keratinsubstanz der Haut aus dem Körper entfernt (267,775,791).

Die Ausscheidungsmengen sind abhängig von der stark schwankenden Zufuhr durch die Nahrung (267,955,989). Deshalb sind auch die ausgeschiedenen Mengen sehr unterschiedlich. Die Normalnahrung enthält durchschnittlich 0,001 - 1mg/100g (404,591). Die Urinausscheidung beträgt 0,001 - 0,38 - 0,8 mg/Tag (267,591, 955). Besonders Arsen-reiche Nahrung, wie sie beispielsweise die überwiegende Ernährung durch Seefisch darstellt (267,874), kann bei langdauernder Einwirkung zu Gesundheitsstörungen führen. Eine derartige, durch extremen Seefischgenuß erzeugte Arsen-Intoxikation ist die in Küstengebieten bekannte Haffkrank-

Tabelle 18: Arsengehalt des Körpers, der Organe und der Körperflüssigkeiten (32,70,197,198,267,274,333,334,368,370,369,424,431,454,466,445,510,591,858,874,918,955,1020,1126).

Körper	0,000005-0,000257-0,001	%	
	0,004 -0,18 -0,7	g	
Brustdrüse	5,13	mg/100g	Frisch-
Uterus	0,4545 -3,485 -5,813		substanz
Nägel (Finger u. Zehen)	0,008 -0,171 -0,2		
Schilddrüse	0,0029 -0,12 -0,75		
Leber	0,001 -0,048 -0,2		
Haare	0,000014-0,029 -0,097		
Nebenniere	0,029		
Lunge	0,0095 -0,022 -0,034		
Skelettmuskel	0,014 -0,02 -0,026		
Herz	0,00226 -0,016 -0,032		
Niere	0,0015 -0,016 -0,027		
Magen	0,015		
Darm	0,01 -0,013 -0,015		
Gehirn	0,0013 -0,012 -0,018		
Haut	0,0026 -0,0097 -0,015		
Milz	0,0087 -0,0088 -0,0088		
Knochen	0,0012 -0,0086 -0,017		
Zähne	0,0012 -0,0045 -0,0087		
Menstruationsblut	0,028 -0,147 -0,320	mg/100ccm	
Blut	0,008 -0,051 -0,103		
Serum	0,005 -0,041 -0,07		
Urin	0,0001 -0,005 -0,008		

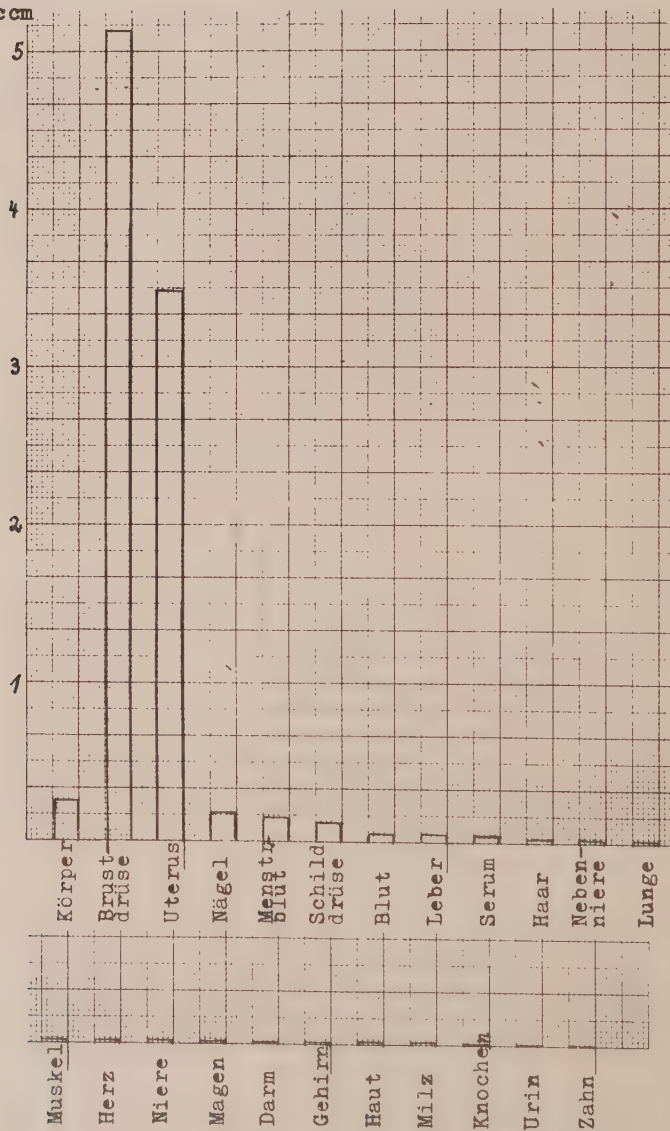
heit (874).

Der Körper hat die Fähigkeit, zuviel zugeführtes Arsen zu speichern (198,267,279,334,591,874). Zunächst erfolgt eine vorübergehende Ablagerung in Leber (84,406,591,1054,1110) und Niere (84,737,1054,1110), gelegentlich auch in der Milz (591,874) und in der Lunge (406). Die endgültige Speicherung erfolgt dann in den Knochen (279,1054), in der Zahnhartsubstanz (279) und vor allem in den Keratingebilden der Haut (198,279,406,591,989,1044).

Abbildung 8 : Arsengehalt des Körpers, der Organe und der Körperflüssigkeiten.

mg/100g bzw.

mg/100ccm



Bei einmaliger Zufuhrsteigerung zeigt sich, daß eine derartige Speicherung nach ca. vier Wochen durch die laufende Ausscheidung wieder verschwunden ist (334).

Ebenso, wie Arsen in die Muttermilch übergeht (267,287,709), wandert es in geringen Dosen auch diaplacental vom mütterlichen Blut auf den Fet über (111,955).

Besondere Beachtung verdient auch die sogenannte Arsengewöhnung. Diese Erscheinung finden wir bei Arsenikesser (besonders in der Steiermark und in Tirol), die entweder zur Steigerung ihrer Leistungsfähigkeit oder aus therapeutischen Gründen große Mengen Arsen in Form von Arsenik ohne Schaden zu sich nehmen. Fest steht, daß der Körper durch langsam steigende Dosen eines Arsenpräparates nach und nach eine Immunität gegenüber hohen Arsen Dosen erreichen kann. Die Ursache dieser Immunität ist einmal in der dabei wesentlich eingeschränkten Resorption zu sehen, daneben in einer durch die ständige Übung gesteigerten Ausscheidungsfähigkeit. Zusätzlich findet man in solchen Fällen auch eine Verschiebung innerhalb des Speichergeschehens; vor allem die Haut mit ihren Anhangsgebilden speichert in solchen Fällen eine erheblich größere Menge als bei Ungeübten. Dabei fällt auch die vorübergehende Ablagerung in Leber und Niere fort, so daß das Arsen sofort in die Haut aufgenommen wird.

In diesem Zusammenhang sei am Rande auch erwähnt, daß nicht nur bei Arsenikessern, Küstenbewohnern und Patienten, denen Arsen aus therapeutischen Gründen zugeführt wurde, sondern auch bei Arsen-Arbeitern der Arsengehalt des Körpers und der einzelnen Organe bedeutend höhere Werte aufweist (197), ohne daß irgendwelche Schäden festgestellt werden könnten. Selbstverständlich treten auch beim Geübten bei extrem gesteigerter Zufuhr Intoxikationserscheinungen auf, die aber dann geringer sind als beim Ungeübten. Die Schädlichkeitsgrenze für den Ungeübten liegt bei 0,15 mg Arsen pro Liter Trinkwasser. In Nahrungsmitteln beträgt dieser Wert ca. 1mg/kg und ist wesentlich abhängig von der Löslichkeit des darin enthaltenen Arsens. Durch die kumulative Wirkung des Arsens (249,1060), die vor allem durch die Speicherung im Körper bedingt ist, können auch geringere Dosen bei Dauerzufuhr toxisch wirken. Dabei darf aber die gegebene Dosis wiederum nicht zu gering sein, da sich sonst eine Immuni-

tät entwickeln kann. Außer der bereits erwähnten Haffkrankheit ist eine natürlich vorkommende Arsenintoxikation bei normaler Lebensweise nicht bekannt.

Neben seiner Toxizität besitzt das Arsen auch noch eine spezifische pharmako-dynamische Wirkung (1140,1158). Es steigert die Erythropoese einschließlich der Hämoglobinbildung (158,364,403) und fördert den Stoffansatz. Die Wirkung des Arsens auf die Hämoglobin-Bildung ist etwas schwächer als die des Kupfers (403); wahrscheinlich übt Arsen diese Wirkung als unspezifisches Knochenmarks-Reizmittel aus (158,165,403). Möglicherweise kommen aber noch andere Wirkungsfaktoren des Arsens hinzu. Da es in kleinen Dosen eine Polyglobulie auslöst (158), in subtoxischen Dosen dagegen zur Hämolyse führt (158), erfolgt die Knochenmarks-Reizung möglicherweise auf dem Weg über hämolytische Zerfallprodukte (158).

Neben der Wirkung auf das Knochenmark, die bei der pharmakologischen Betrachtung des Arsens im Vordergrund steht, treten noch andere Arsen-wirkungen auf. So steigert es die Ausnützung des Eisens (158,404). Ebenso regt es die Respiration an. Daneben senkt es den Grundumsatz und wirkt so als Thyroxin-Antagonist (249).

Diese pharmakologischen Eigenschaften des Arsens in Verbindung mit seiner toxischen Wirkung ließen lange Zeit seine Bedeutung als Spurenelement verkennen. Es ist verständlich, wenn diesem Element vor allem von älteren Autoren unter Hinweis auf die toxische und pharmakologische Wirkung jegliche physiologische Bedeutung abgesprochen wird (107,1158). Erst in jüngster Zeit wurde erkannt, daß dem Arsen im Stoffwechselgeschehen eine physiologische Bedeutung zukommt. Die physiologische Bedeutung des Arsens wird zunächst einmal durch die Existenz eines "minimalen" Arsenspiegels hervorgehoben, den der Körper auch bei geringster Zufuhr solange als irgend möglich beibehält (822).

Im Körper zeigt Arsen eine spezifische Affinität zu Stoffen, die die SH-Gruppe enthalten, mit der es sich fest verbindet (1060,1140). So erzeugt Arsen durch Hemmung der SH-haltigen Fermente, außerdem durch Reaktion mit enolisierbaren Carboxylgruppen (z.B. Blockierung der Keto- Enol- Tautomerie der Ascorbinsäure) (1140) eine Störung der Wasserstoffübertragung

im Gewebe, eine Aredoxie (1140,1158). Sein Einfluß erstreckt sich dabei vorwiegend auf die Fermente des Kohlenhydratstoffwechsels (445) und auf die Redoxsysteme der Ascorbinsäure und der Pyridine (445).

Dieses Verhalten dürfte wohl auch der tiefere Grund für die Senkung des Grundumsatzes, für die kompensatorische Anregung der Atmung sowie für die Stimulierung der Erythropoese sein (1140). Allerdings ist bei normaler Arsenzufuhr die Fermenthemmung nur sehr gering, da das Arsen dabei meist an nicht-enzymatische SH-Gruppen gebunden wird (1060). Arsen, das im Körper praktisch nur in seiner dreiwertigen Form vorliegt (267,1158), geht also mit bestimmten körpereigenen Wirkstoffen komplexe Verbindungen ein und kann diese dadurch ihrer physiologischen Funktion entziehen. Außer mit Fermenten kommt Arsen auch in Verbindungen mit Nuclein (955) vor. Zudem kann Arsen den Phosphor im Lecithin ersetzen (445), ohne daß bekannt wäre, ob hierdurch eine Wirkungsblockade des Lecithins ausgelöst wird.

Die physiologischerweise durch Arsen hervorgerufene Aredoxie scheint bei oberflächlicher Betrachtungsweise einen ausgesprochen negativen Effekt für die Zelle und ihren Stoffwechsel zu besitzen. Zunächst einmal wird ja tatsächlich der Stoffwechsel durch die Aredoxie herabgesetzt. Die Aredoxie löst aber ihrerseits kompensatorische Vorgänge im Stoffwechselgeschehen aus, die die ursprünglich vorhandene Stoffwechselblockade in das Gegenteil verkehren, nämlich in eine bevorzugte Nahrungs- und Sauerstoffversorgung. Dabei muß bemerkt werden, daß möglicherweise noch eine über die Fermentnemmung hinausgehende Wirkung des Arsens vorliegt, über die Einzelheiten noch nicht bekannt sind.

So ist Arsen beispielweise in der Lage, verschiedene saure Phosphatasen zu aktivieren (103). Es ist zwar unwahrscheinlich, daß Arsen als natürlicher Aktivator diese Aufgabe zu erfüllen hat, die Tatsache an sich zeigt aber, daß durchaus die Möglichkeit einer Fermentaktivierung durch Arsen gegeben ist. Nach dem bisher gesagten verwundert es nicht mehr, daß ein erhöhter Arsengehalt jeweils in den Zellen nachgewiesen werden kann, in denen eine erhöhte Vitalität der Einzelzelle angenommen werden kann (370,822). Parallel dazu ist eine ausgesprochene Erhöhung des Blut-Arsen-gehaltes bei allen Zellproliferationsvorgängen festzustellen (267). Die Geschlechtsorgane zeigen dabei ganz allgemein die Tendenz, angebotenes Arsen aufzunehmen (370,737).

Am eingehendsten sind in diesem Zusammenhang die Verschiebungen des Arsengehaltes im Rahmen des Menstruationszyklus untersucht worden.

Die Uterusschleimhaut, die eine große Aufnahmefähigkeit für Arsen besitzt, wechselt innerhalb dieses Zyklus ganz regelmäßig ihren Gehalt an Arsen (370,510). Zu Beginn der Proliferationsphase zeigt die Uterusschleimhaut einen steigenden Arsengehalt; daran schließt sich eine Phase mit annähernd gleichbleibender Konzentration. Prämenstruell läßt sich dann ein starker Anstieg feststellen, dem ein postmenstrueller Abfall folgt (369,370,424,510). Der Blut-Arsen-Gehalt verläuft parallel dem Verhalten der Uterusschleimhaut (267,368,370,431,510,931). In der Abbildung 9 sowie in der Tabelle 19 (S. 119) sind diese Zusammenhänge dargestellt. Ergänzend zu diesen Ausführungen dürfte die Tatsache von Bedeutung sein, daß die klimakterische Uterusschleimhaut gegenüber der funktionstüchtigen Schleimhaut einen wesentlich geringeren Arsengehalt aufweist (370).

Im Zusammenhang mit der Menstruation sei erwähnt, daß das Menstruationsblut wesentlich mehr Arsen enthält, als das normale Kreislaufblut (369). Da Arsen im Menstruationsblut besonders innerhalb der ersten 12 Stunden angereichert ist, dann aber stark absinkt (369), liegt der Schluß nahe, daß der erhöhte Arsengehalt des Menstruationsblutes im Vergleich zum zirkulierenden Blut durch Uterusschleimhaut-Teile bedingt ist, die ja meist während der ersten 24 Stunden, besonders stark während der ersten 12 Stunden ausgestoßen werden (369).

Auch zu Beginn der Schwangerschaft zeigt sich eine Arsenanhäufung in der Uterusschleimhaut (369). Diese Anreicherung nimmt dann im Verlaufe der Gravidität wieder ab. Sie wird als biologische Vorbereitung der Uterusschleimhaut für die Implantation des befruchteten Eies angesehen (267,369). Auch im Blute Gravidar zeigt sich eine deutliche Erhöhung des Arsengehaltes (368,370,424), bis zu 400% der Norm (931). Das Maximum dieser Erhöhung liegt im 5. - 6. Monat (424).

Abgesehen von den Veränderungen im Rahmen des Menstruationszyklus und in der Schwangerschaft ist der Blut-Arsen-Gehalt recht konstant (370).

Aus alledem kann nur der eine Schluß gezogen werden: Es besteht ein Zusammenhang zwischen Wachstumsvorgängen und Arsengehalt (267,370,510). Dabei erscheint eine derartige Arsenanreicherung nur zum Zwecke der Auslösung einer initialen Aredoxie zum mindestens unzweckmäßig. Das Verhalten des Arsens berechtigt also zu der Hypothese, daß es im Rahmen von Zellproliferationsvorgängen eine spezifische Rolle spielt (267), die weit über die Bedeutung einer initialen Aredoxie hinausgeht.

Abbildung 9: Änderung des Arsengehaltes im Rahmen des Menstruationszyklus im Kreislaufblut (obere Kurve) und in der Uterusschleimhaut (untere Kurve) (Aus Lit.Nr. 51o).

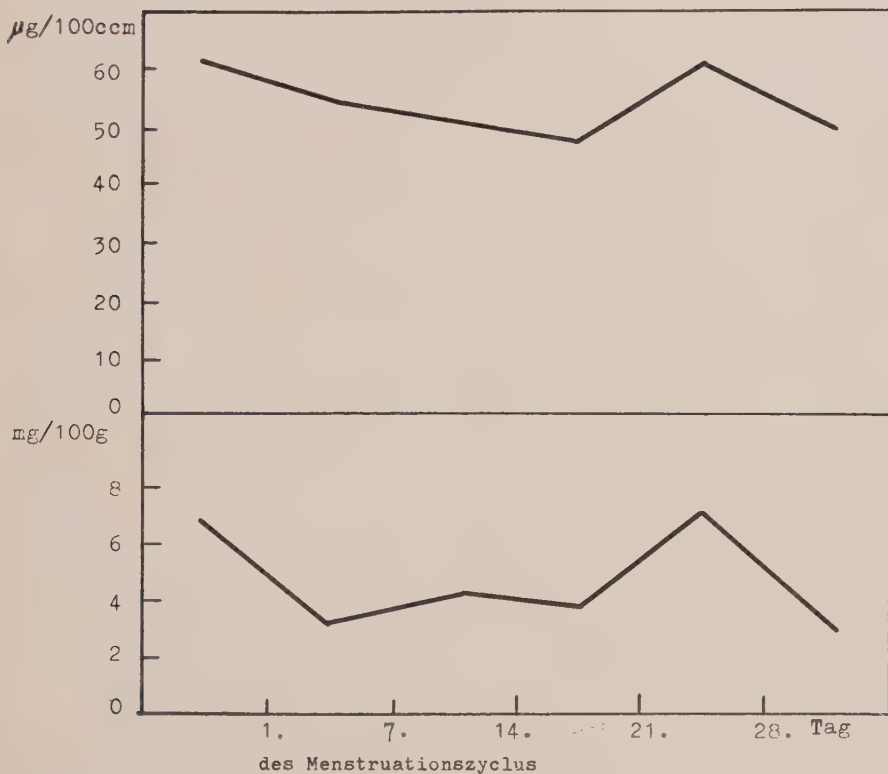


Tabelle 19: Änderung des Arsengehaltes im Rahmen des Menstruationszyklus im Kreislaufblut und in der Uterusschleimhaut (51o).

Kreislaufblut	54	52	60	$\mu\text{g}/100\text{ccm}$
Uterusschleimhaut	3,12	4,15	5,82	$\text{mg}/100\text{g}$ Frische.
	post-	inter-	ante-	
	menstruell			

Da Arsen demnach als Bioelement anzusprechen ist, tritt zwangsläufig die Frage eines Arsenmangelzustandes auf. Beim Menschen können Mangelzustände nicht beobachtet werden, da das in der normalen Nahrung vorhandene Arsen mehr als ausreichend ist. Zudem besitzt der Körper, wie schon erwähnt, die Fähigkeit zur Speicherung, so daß er auch bei vorübergehender Erniedrigung der Arsenszufuhr über eine Reserve verfügt. Im Tierversuch (Ratte) konnte festgestellt werden, daß eine Menge von 2 μg pro Tag und Tier völlig ausreichend ist (287). Niedrigere Arsenzufuhren konnten ohne Denaturalisierung der Nahrung bisher nicht erzielt werden (287).

Es hat sich herausgestellt, daß Arsen für eine normale Hautfunktion notwendig ist (1020). Dies ist ohne weiteres verständlich, da ja innerhalb der Epidermis im Stratum germinativum ständige Zellteilungsvorgänge ablaufen. Auch hier erscheint also wieder der Zusammenhang zwischen Arsengehalt und Proliferation.

Am Rande sei noch erwähnt, daß schon der Neugeborene infolge des bereits erwähnten diaplacentaren Arsenübertrittes einen geringen Arsengehalt aufweist. Der Gehalt einzelner Organe beträgt für die Leber 6 $\mu\text{g}/100\text{g}$, für die Niere 7,8 $\mu\text{g}/100\text{g}$ und für das Herz 4,8 $\mu\text{g}/100\text{g}$ Frischsubstanz (466).

Erwähnt sei auch noch die Anwendung des Arsens in der Zahnheilkunde zur Devitalisierung der Pulpa (332,333). Während beim nicht mit Arsen behandeltem Zahn der Arsengehalt gering bleibt, steigt er beim behandeltem Zahn stark an. Durch reine Diffusion geht das Arsen aus der Pulpa in das Dentin über (332), so daß schließlich nur noch etwa 1% des ursprünglich dort vorhandenen Arsens in der Pulpa nachgewiesen werden kann (332). Arsen kann im Dentin an die Stelle des Kalziums treten, ohne daß das Apatitgitter dadurch zerstört würde (611). Die Frage, ob durch die Arsenbehandlung der Zähne Spätschäden auftreten können, ist noch umstritten (332) und interessiert im Rahmen dieser Arbeit auch nur wenig.

Nach all dem bisher gesagten ist zu erwarten, daß Arsen auch im Tumorgeschehen eine besondere Rolle spielt, zum mindesten insofern, als der Tumor ein Zellproliferationszentrum darstellt. In dieser Hinsicht unterscheidet sich das Tumorgewebe nun tatsächlich nicht von anderen, normalen Proliferationszentren des Körpers. Auch bei Tumoren ist der Arsen-Blutspiegel erhöht (348,368,370) und zeigt das 4 - 6 fache der Norm (250). Das Tumorgewebe selbst ist ebenfalls sehr Arsen-reich im

Vergleich zum normalen Muttergewebe (250,406). So konnten im Durchschnitt bei unbehandelten Carzinomen ein Gehalt von 6,3 mg/100g Frischsubstanz gefunden werden (368). Der Arsen-Blutspiegel erweist sich dabei direkt abhängig von der Ausdehnung des Tumors und von seiner Wachstumsgeschwindigkeit (368). Bei Befundbesserung sinkt, bei Verschlechterung dagegen steigt der Blut-Arsengehalt (368). Auch die Uterus-Myom-Schleimhaut zeigt gegenüber dem an und für sich schon hohem Normalgehalt der Uterusschleimhaut noch erhöhte Werte (370).

Im Einklang mit diesen Tatsachen steht die Feststellung, daß Arsen bei überhöhter Zufuhr eine ausgesprochen cancerogene Wirkung zeigt. Bekannt sind die Berufskrebse der Arsenarbeiter, insbesondere bei Arseneinatmung. Ferner ist der Ausscheidungskrebs der Haut nicht allzuselten bei dieser Berufsgruppe anzutreffen (217). Auch das Auftreten von Arsen-Hautcarzinomen durch direkte Arseneinwirkung ist möglich (348,354).

In scheinbarem Widerspruch hierzu steht die therapeutische Anwendung des Arsens als Cytostaticum (158,405) und zwar als ausgesprochenes Kern- und Mitosegift (158).

Jedes Neoplasma zeigt gesteigerte Stoffwechsel- und Teilungsvorgänge, die einen erhöhten Bedarf an Wasserstoffdonatoren bedingen. Derartige Donatoren werden aber bei reichlicher Arsenzufuhr durch dieses Element gehemmt. Es könnte also eine durch Aredoxie bedingte Verlangsamung des Tumorstoffwechsels gefolgert werden. Nun kann man aber nicht auf der einen Seite die Aredoxie als wachstumshemmend, auf der anderen als wachstumssteigernd je nach Belieben und Bedarf zur Erklärung heranziehen. Nach dem heutigen Stand unseres Wissens müssen wir zugeben, daß eine restlose Erklärung der widersprechenden Arsenwirkung (einmal cytostatisch, dann cancerogen) wohl erst nach der vollständigen Erforschung des Arsenstoffwechsels der Normal-Zelle gegeben werden kann. Solange dies nicht geschehen ist, können wir uns nur auf Vermutungen stützen.

Vermutlich spielt im Neoplasma-geschehen neben der Konzentration auch die Form des vorhandenen Arsens eine Rolle. Ferner dürfte die Vorschädigung der Tumorzelle wesentlich sein. Wir wissen, daß die Tumorzelle einen abwegigen Stoffwechsel aufweist (vergleiche allgemeiner Teil, S. 88 ff.). Es ist nun durchaus möglich, daß bei der vorgeschädigten (präcancerösen) Zelle die normalerweise auftretende kompensatorische Steigerung der Atmung durch Arsen infolge der Erschöpfung des aeroben Abbaus nicht mehr durchführbar ist und durch ein Abgleiten zur Gärung ersetzt wird. Damit geht die Zelle endgültig zum Tumorstoffwechsel über.

Die cytostatische Wirkung des Arsens, die mit großer Wahrscheinlichkeit nicht ausschließlich auf einer Hemmung der Wasserstoffdonatoren beruht, erfaßt dagegen eine Zelle, deren Stoffwechsel bereits weitgehend zum Gärungsstoffwechsel übergegangen ist. Bei einer derartigen Zelle ist eine kompensatorische Steigerung des Stoffwechsels nicht mehr möglich. Einerseits ist hier der aerobe Abbau auf ein Minimum reduziert, das nicht mehr gehoben werden kann, andererseits hat der anaerobe Abbau bereits sein Maximum erreicht, kann also auch nicht weiter gesteigert werden. In einem solchen Fall muß sich eine Aredoxie in Form einer Stoffwechseleinschränkung bemerkbar machen, da keine kompensatorischen Ausweichmöglichkeiten mehr bestehen.

Auf diese Weise ließe sich, allerdings nur rein hypothetisch, die verschiedene Arsenwirkung durch den jeweils verschiedenen Stoffwechselzustand der betroffenen Zelle erklären.

Astatin: At, OZ 85

Astatin gehört mit zu den seltensten Elementen der Erde (1188). So darf es nicht verwundern, wenn über sein Vorkommen im Körper keine Aussagen vorliegen. Da Astatin in der Gruppe der Halogene dem Jod folgt, ist es nicht verwunderlich, daß es gegenüber der Schilddrüse dieselbe Affinität zeigt, wie Jod (605). Scheinbar ist die Schilddrüse nicht in der Lage, zwischen beiden Elementen zu unterscheiden (605). Bei der Seltenheit von Astatin spielt dies im normalen Stoffwechsel keine Rolle.

Barium: Ba, OZ 56

Barium ist mit einer Häufigkeit von 0,045 % in der Erdoberfläche vorhanden (466,1188). Auch im menschlichen Körper wird es regelmäßig (2,466,791), allerdings in kleinsten Mengen gefunden. Über seine Häufigkeit im Organismus sind keine Angaben vorhanden. Im einzelnen kann Barium qualitativ in folgenden Organen und Körperflüssigkeiten nachgewiesen werden:

Auge (137,198,287), (Retina) (198,466,874), Gallensteine (466), Gehirn (832), Haut (197,219), Knochen (197,198), Leber (198), Lunge (198), Niere (198), Zahn (198,611) und ferner im Kot (466). Auch in einzelnen Tumoren läßt sich Barium nachweisen (223,429). Ferner wird es regelmäßig in der Muttermilch gefunden (220,1173). Im Knochen ist es ca. 2-3-mal häufiger anzutreffen, als Strontium.

Über den physiologischen Barium-Stoffwechsel ist fast nichts bekannt. Die Ausscheidung erfolgt vorwiegend über den Darm (77). Barium zeigt in vitro ein recht beachtliches Ferment-Aktivierungsvermögen. So aktiviert es Adenylpyrophosphatasen (207), Phosphoproteinphosphatasen (269) und das die Zitronensäure bildende Fermentsystem (648). Daneben wirkt aber Barium auch hemmend auf einzelne Fermente, so z.B. auf die Hefecarboxylase (631). Ob Barium seine fermentative Wirkung auch in vivo ausübt, ist sehr zweifelhaft. Erwähnt sei auch noch, daß ähnlich vielen anderen Elementen im Apatitgitter der Zahnhartsubstanz auch Barium an die Stelle von Calcium treten kann, ohne die Apatitform dadurch zu zerstören (611). Sofern Barium in Überdosierung resorbiert wird, zeigt es toxische Eigenschaften (710).

Trotz seines regelmäßigen Vorkommens im menschlichen Körper ist also bis heute eine physiologische Bedeutung des Bariums nicht bekannt.

Berkelium: Siehe Transurane!

Beryllium: Be, OZ 4

(In der französischen Literatur wird Beryllium häufig als Glucinium, Symbol Gl, bezeichnet). (1188).

Die Häufigkeit des Berylliums in der Erdoberfläche liegt bei 0,004% (466,1188). Das Element wird regelmäßig im Körper gefunden (1,2,466, 1188). Angaben über seine Häufigkeit im Organismus liegen nicht vor. Beryllium wurde im einzelnen bisher im Knochen (379,466,775), in der Leber (201) und in der Niere (201), sowie im Urin (201,924) gefunden.

Der Körper scheint Beryllium nur sehr schwer zu resorbieren. So werden bei Ratten der Nahrung zugefügte Spuren des radioaktiven Beryllium-Isotops Be^7 nur zu 0,2% durch den Magen-Darm-Kanal resorbiert (201). Beryllium kann aber auch über die Atemwege dem Körper zugeführt werden.

Hat der Organismus einmal Beryllium resorbiert, so ist er in der Lage, es lange zu speichern. Als Hauptspeicher tritt das Skelettsystem auf (201,775,924), während die Leber (201) und die Niere (201) nur geringfügig ablagern. Als Hauptausscheidungsorgan erweist sich die Niere (201,924).

Beryllium zeigt bei einer Reihe von Fermenten eine aktivierende Wirkung (Succinodehydrogenase (546), Adenylpyrophosphatase (546)), bei anderen eine hemmende (alkalische Phosphatase I und II (183,351,545),

Hefecarboxylase (183,631)). Innerhalb des Organismus spielt aber das Element normalerweise keine Rolle. Beryllium darf daher unserem derzeitigen Wissensstand gemäß als Spurenelement ohne biologische Bedeutung betrachtet werden (1048).

Bei zusätzlicher Zufuhr treten schwere toxische Schäden auf (1048), falls es zur Resorption kommt. Die Erzeugung rachitisähnlicher Bilder durch chronische Beryllium-Intoxikation (351,545,611), insbesondere am Zahn (611), sowie die sarkomerzeugende Wirkung des Berylliums werden mit der phosphatasehemmenden Eigenschaft dieses Elementes in Zusammenhang gebracht (351,545).

Die Aufnahme des Berylliums über die Atemwege wirkt sich insbesondere bei Fabrik- und Bergwerksabgasen aus; hier kann es zur sogenannten Fernvergiftung noch bei Entfernungen über 1 Kilometer bei längerdauernder Einwirkung kommen (389).

Blei: Pb, OZ 82

Mit einer Häufigkeit von ca. 0,001% ist Blei in der Erdoberfläche vorhanden (466,544,1188). Diese Konzentration entspricht in etwa auch dem Vorkommen von Blei im menschlichen Körper, das durchschnittlich 0,00086% beträgt (558,874). Die Verteilung des Bleis innerhalb des Körpers zeigen Tabelle 20 und Abbildung 10 (S. 125 und 126). Zu den angegebenen Zahlenwerten ist zu sagen, daß so weit als möglich versucht wurde, Literaturangaben auszuschalten, die sich mit pathologischen Werten befassen. Leider ließ sich nicht in allen Fällen ersehen, um welches Untersuchungsmaterial es sich gehandelt hat. Insbesondere ist nur selten eine Unterteilung in Bleifremde und Bleiarbeiter einerseits, in Bleigesunde und Bleikranke andererseits durchgeführt. Aus diesem Grunde sind die Übergänge zwischen pathologischen und normalen Werten fließend. Diagnostisch sind im Sinne einer Bleiintoxikation daher nur solche Werte verwertbar, die eindeutig oberhalb der maximalen Normalwerte liegen.

Ähnlich wie bei Arsen ist auch die Erforschung des Bleis als Spurenelement wegen seiner toxischen Eigenschaften lange Zeit vernachlässigt worden. Beispielweise sind fast sämtliche biologischen Untersuchungen des Bleistoffwechsels auf die toxische Bleiwirkung beschränkt.

Blei, das in allen Geweben regelmäßig nachgewiesen werden kann (107, 249,287,413,431,466,791,874,1020,1044), wird insbesondere durch zivilisatorische Einflüsse im Körper angereichert. Vereinzelte Ver-

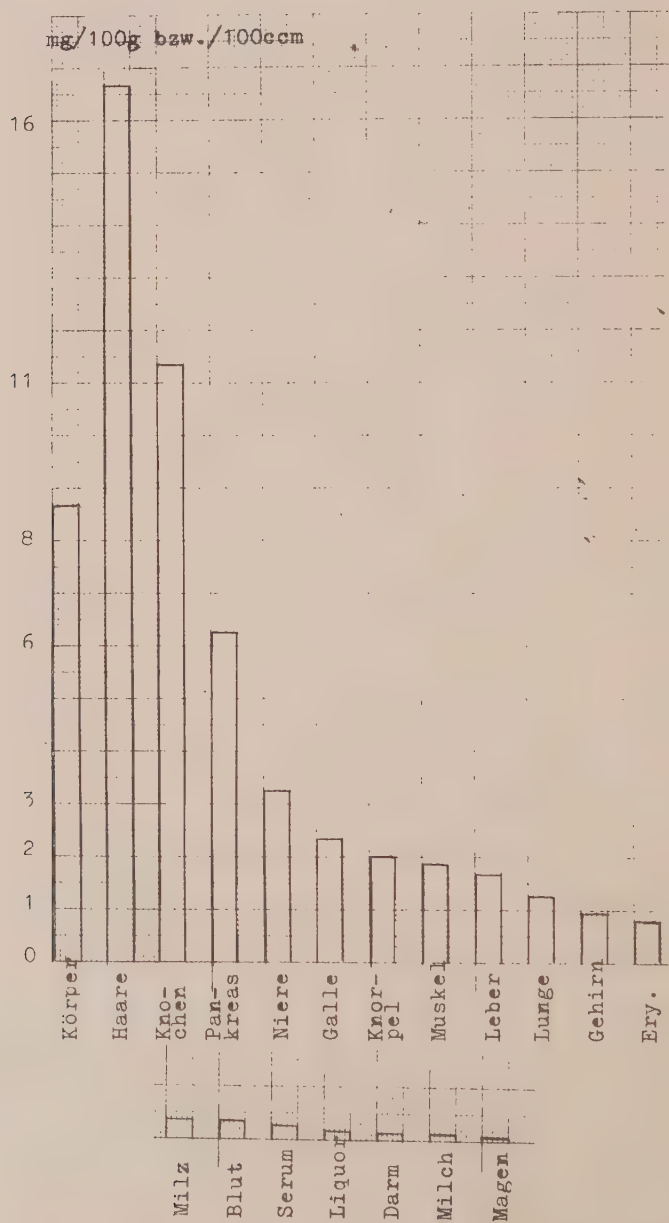
Tabelle 20: Bleigehalt des Körpers, der Organe und der Körperflüssigkeiten (35,197,198,274,398,431,433,466,558,568,591,791,792,833,874,907,918,955,976,991,1027,1031,1034,1040,1044,1091,1118,1126,1188).

Gesamtkörper	0,000001 - 0,000864 - 0,01 %	
	0,0007 - 0,60 - 7 g	
Haare	0,2 - 1,668 - 4,0	mg/100g Frischsubstanz
Knochen	0,349 - 1,137 - 1,88	
Pankreas	0,624	
Niere	0,020 - 0,326 - 2,45	
Knorpel	0,2	
Skelettmuskel	0,01 - 0,188 - 0,545	
Leber	0,04 - 0,169 - 0,674	
Herz	0,038 - 0,167 - 0,425	
Lunge	0,028 - 0,135 - 0,33	
Gehirn	0,008 - 0,092 - 0,546	
Erythrocyten	0,029 - 0,08 - 0,13	
Milz	0,003 - 0,038 - 0,17	
Darm	0,003 - 0,011 - 0,023	
Magen	0,008	
Galle	0,008 - 0,232 - 1,333	mg/100ccm
Vollblut	0,005 - 0,034 - 0,1	
Serum	0,002 - 0,029 - 0,07	
Liquor	0,014 - 0,017 - 0,038	
Muttermilch	0,00001 - 0,011 - 0,032	

Zur Tabelle sei vermerkt, daß die in der Literatur angegebenen Werte im allgemeinen zu hoch sind (793). Andererseits werden durch einzelne Methoden (z.B. Oxalat-Fällung) nur knapp 50% oder noch weniger des vorhandenen Bleis erfaßt (554).

Qualitativ kann Blei noch nachgewiesen werden in folgenden Organen: Haut (1020), Hoden (797), Hypophyse (797), Nebenniere (797), Parotis (198), Schilddrüse (198), Uterus (198), Zirbeldrüse (797) und Zahnhartsubstanz (198,363,611,1183). (Hier beträgt der Bleigehalt 0,17 - 4,36 - 5,07 mg/100g Asche (611)). Ferner wird Blei in Tumoren nachgewiesen (348,429), sowie im Urin und Kot (Vergleiche hierzu Tabelle 22, S. 129).

Abbildung 10: Bleigehalt des Körpers, der Organe und der Körperflüssigkeiten.



fasser erwähnen, daß Blei bei primitiven Völkern im Körper völlig fehlt (1157). Diese Aussage ist sicher falsch. Zwar wird das Blei in der Zivilisation dem Körper in wesentlich höherer Dosierung angeboten als in der freien Natur und deswegen auch gelegentlich als Zivilisationselement (1157) bezeichnet. Es ist deshalb von vorneherein anzunehmen, daß Angehörige primitiver Völker in ihrem Körper wesentlich weniger Blei enthalten als die zivilisierte Bevölkerung. Wahrscheinlich ist infolge der geringen Konzentration bei den Primitiven das Blei dem Nachweis entgangen. Dieses Verhalten des Blei spricht dafür, daß die Bleikonzentration im Körper weitgehend von der Höhe der Zufuhr abhängt und nur unwesentlich von anderen Faktoren, wie Resorptionsgeschwindigkeit, Ausscheidung, Speicherung etc. beeinflusst wird. Die Tatsache, daß mit zunehmendem Alter bei der zivilisierten Bevölkerung auch der Bleigehalt des Körpers zunimmt, kann als Bekräftigung dafür dienen.

Schon während des fetalen Lebens nimmt der Körper Blei über die Placenta auf (111). Die Bleiaufnahme schwankt dabei je nach der Bleimenge im mütterlichen Blut (1034). Der Gesamt-Bleigehalt des fetalen Körpers liegt größenordnungsgemäß im Bereich von 0,00001%, also unter dem Erwachsenen-Durchschnitt. Den Gehalt einzelner fetaler Organe gibt die Tabelle 21 wieder. Die Neugeborenenwerte sowie die Werte beim Säugling innerhalb der ersten Lebensmonate entsprechen ungefähr denen des fetalen Lebens (558).

Tabelle 21: Bleigehalt des fetalen Körpers und seiner Organe (198, 466, 591)

Körper:	0,00001 %		
Knochen	0,03 - 0,10	- 0,17	mg/100g Frischsubstanz
Leber	0,033- 0,066	- 0,095	
Niere	0,06		
Gehirn	0,017		

Mit zunehmendem Alter steigt dann der Bleigehalt des Körpers (198) etwa bis zum 30. Lebensjahr (611). Von da ab ist der Gehalt relativ konstant (611). Die Zunahme während der ersten 3 Lebensjahrzehnte erfolgt gleichmäßig. So nimmt beispielsweise der Femur um 0,08mg/100g Frischgewicht im Jahr zu (198). Dabei sind allerdings die ersten Lebensjahre nicht berücksichtigt.

Die durchschnittliche Zufuhr beträgt beim zivilisierten Menschen pro Tag etwa 0,2 - 0,3 mg (69,275,591,793,1040). Der Hauptanteil entfällt dabei auf die feste Nahrung (275,591,793). Die mit dem Trinkwasser zugeführte Menge liegt im Bereich von 0,1mg pro Tag (793). Wesentlich geringer ist der mit der Atmungsluft zugeführte Anteil, der innerhalb 24 Stunden etwa 0,05mg beträgt (793). Diese Zahlenangaben entsprechen den Verhältnissen beim bleigesunden Bleifremden.

Als Resorptionsort kommt vor allem der Dünndarm in Frage. Hier wird der größte Anteil des Bleis resorbiert (186,632). An zweiter Stelle steht die Resorption des Bleis durch das Lungengewebe aus der Atmungs-luft (186,632). Von untergeordneter Bedeutung ist die percutane Resorption (186,632,882). Diese spielt eine wesentliche Rolle nur bei Bleiverbindungen, die sowohl wasser- als auch lipoidlöslich sind (880), z.B. Blei-oleat (880). Bei der Resorption durch den Darm wird das zugeführte Blei zunächst in der Leber abgelagert. Die Leber wirkt als ausgesprochener Bleifilter. Während ein geringer Teil des resorbierten Bleis gleich wieder zur Ausscheidung gelangt, wird der Großteil zunächst im Knochen deponiert (32,124,186,591,632,701,706). Der Transport dorthin erfolgt auf dem Blutweg.

Das Blutblei liegt in seiner Hauptmenge als Phosphorblei vor, das auf der Erythrocytenoberfläche abgelagert ist (632). Der Rest ist teils anorganisch, teils organisch gebunden im Serum (431). Bis jetzt konnten darin ein Bleialbuminat (186) und ein Bleisulfat (431) festgestellt werden.

Die Deponierung des Bleis im Skelett erfolgt in Form des kaum löslichen Phosphats (219,379), im wesentlichen als Tribleichosphat (124, 632), $(Pb_3(PO_4)_2)$. Ein kleinerer Teil liegt auch als Dibleichosphat vor (124) $(PbHPO_4)$. Blei ist dabei in der Lage, das Calcium in der Knochenstruktur zu ersetzen (287,991). Ähnlich dem Calcium wird es an der Oberfläche von Apatitkristallen absorbiert (199) und erst dann in die innere Struktur der anorganischen Knochensubstanz eingebaut (701). Wie bei der Calcifikation wird das Bleidepot durch ein System gebildet, das neben Blei und Phosphor auch Vitamin D enthält (952,1188). Das Skelett selbst zeigt beim Einbau des Blei keinerlei Schädigung (124).

Der Einbau von Blei in den Knochen erfolgt unter Verdrängung von Calcium. Dieser Calcium-Blei-Antagonismus ist schon bei der Bleioresorption nachweisbar. Ein hoher Calciumgehalt der Nahrung bedingt eine

niedere Bleiaufnahme und umgekehrt fördert ein niederer Calciumgehalt die Bleioresorption (1028). Ebenso stört Calcium das Bleideponierungssystem (952) und damit die Ablagerung von Blei im Knochen. Umgekehrt hemmt es aber auch die Ausscheidung des einmal im Knochen deponierten Bleis (124).

Innerhalb des Knochens wird das Blei vor allem in der Nähe von Endost und Periost, um die Haverschen Kanäle und in den Spongiosabälkchen gelagert (124,219,1054). Die Bleidepotbildung im Knochen ist im wesentlichen ein rein chemischer Effekt (124). Deshalb nimmt auch zer-mahlener Knochen sehr schnell Blei aus einer Lösung auf unter Ausscheidung von Calcium in die Lösung (124).

Täglich werden etwa 0,05 mg Blei in den Knochen eingebaut (703). Blei tritt also im Körper als ausgesprochener Knochensucher auf (702). Dabei darf aber nicht übersehen werden, daß das Element auch in anderen Geweben Depots bilden kann, die allerdings im Hinblick auf das Skelettdepot nur eine untergeordnete Rolle spielen (632). Ähnlich wie beim Knochen wird Blei auch in die anorganische Struktur des Zahnes eingebaut (363,611,1183). Dabei ist praktisch das gesamte Zahnblei im Wurzelentin enthalten (611). Selbst der vollständig entwickelte und durchgebrochene Zahn ist noch in der Lage, Blei zu deponieren (611). Die Fähigkeit zur Bleiablagerung ist bei allen Zähnen gleichmäßig stark ausgeprägt.

Auch in den Haaren (198,466,568) und Nägeln (198) wird Blei abgelagert. Neben der Leber (124,591), die kurzfristig das gesamte Nahrungsblei ablagert (124), ist auch die Niere (406) in der Lage, Blei kurzfristig zu lagern.

Die Ausscheidung des Bleis ist uneinheitlich. Die Hauptausscheidung erfolgt durch Darm und Nieren. Die ausgeschiedenen Mengen schwanken dabei erheblich; Einzelwerte gibt die Tabelle 22 wieder. Auffallend ist, daß Kinder trotz der geringeren Zufuhr im Urin stets höhere Ausscheidungswerte zeigen als Erwachsene (991).

Tabelle 22: Bleiausscheidung (219,231,433,466,522,554,591,703, 882,976,991,1027,1188)

Urin	0,01 - 0,043 - 0,17	mg/24 Stunden
Urin	0,004 - 0,093 - 0,5	mg/Liter
Kot	0,22 - 0,49 - 2,2	mg/24 Stunden
Kot	0,3 - 0,3 - 0,5	mg/100g

Das Kotblei entstammt drei Quellen. Zunächst ist darin das nicht resorbierte Nahrungsblei enthalten (991,1040), dann das durch den Darm (77,632,1040) und das durch die Galle (186,632,1040) ausgeschiedene Blei. Insgesamt ist die mit dem Kot ausgeschiedene Bleimenge etwa 5-10 mal so groß als die über die Nieren ausgeschiedene (186,219,632,1040,1044).

Auch durch die Lungen wird Blei ausgeschieden, vor allem ein Großteil des eingeatmeten Bleis (703). Geringe Mengen werden mit dem Speichel aus dem Körper entfernt (77,435,791,1044). Während der Laktation scheidet bei der Frau auch die Brustdrüse Blei in die Milch aus (709,1044). Als Ausscheidungsform findet sich das Blei meist an Citrat und ähnliche Verbindungen gebunden (528).

Während bei der Resorption durch den Darm das Blei zunächst durch die Leber abgefiltert wird, wird es bei der Aufnahme über Lunge oder Haut auf dem Blutweg direkt dem Knochen zugeführt (124,186). Dies ist der wesentlichste Grund dafür, daß akute Vergiftungen über den Magen-Darm-Trakt sehr selten (186), bei den übrigen Resorptionsarten dagegen relativ häufiger sind (1060). Wesentlich häufiger ist die chronische Bleivergiftung. Hierbei bilden die Knochendepots einen ständigen latenten Gefahrenherd (632). Eine plötzliche Aktivierung des an sich unschädlichen Depotbleis kann eine Vergiftung auslösen (186). Während normalerweise das im Knochen deponierte Blei zum Zwecke der Ausscheidung langsam wieder an die Blutbahn abgegeben wird, kann es bei der chronischen Intoxikation infolge der überfüllten Depots plötzlich mobilisiert werden. Insbesondere eine Verschiebung des Säure-Basen-Gleichgewichts sowohl nach der alkalischen wie nach der sauren Seite verursacht einen beschleunigten Depotabbau (124,833). Dies führt logischerweise zu einem Ansteigen des Blutbleispiegels. Aber nicht nur bei der Intoxikation, sondern auch bei Bleigesunden strömt bei Milieuänderungen (632) und bei Änderungen der Stoffwechsellage (905) Blei aus den Depots ins Blut. Beim Gesunden erfolgt ein Bleianstieg im Blut auch bei Erhöhung des Blutchlorgehaltes. Blei und Chlor verhalten sich im Serum gleichsinnig; je mehr Chlor es enthält, desto mehr Blei kann nachgewiesen werden und umgekehrt (609,632). Ebenso erhöht Vitamin D bei gleichzeiti-

ger Vitamin A Anwesenheit den Blut-Blei-Spiegel, Phosphor dagegen senkt ihn (953).

Aus all dem läßt sich ersehen, daß der Blut-Blei-Spiegel sehr unkonstant und äußerst schwankend ist (907). Daher darf ein hoher Blut-Blei-Gehalt nicht immer als Ausdruck einer Bleiintoxikation angesehen werden (785,833). Erwähnt sei noch, daß das Blei ohne von der Blutliquorschranke zurückgehalten zu werden direkt aus dem Serum in den Liquor übergeht (976,977).

Ein erhöhter Blut-Blei-Spiegel zeigt sich auch regelmäßig bei Leber- und Nierenkranken, ohne daß eine erhöhte Bleizufuhr oder -resorption eingesetzt hätte (905). Die Ursachen dafür sind noch unbekannt. Möglicherweise stehen sie im Zusammenhang mit der Fermenteinwirkung von Blei.

Ähnlich dem Arsen ist Blei ein extremes Gift für Fermente, die die SH-gruppe enthalten (1060), da Blei zu dieser Gruppe eine strenge Affinität besitzt (1060). In vivo ist diese Wirkung aber weitgehend abgeschwächt, da es meist an nicht enzymatische SH-gruppen gebunden wird (1060). Über die SH-Fermente hinaus hemmt Blei auch noch eine geringe Anzahl weiterer Fermente (631,786,1020). Soweit bisher festgestellt werden konnte, besitzt es eine aktivierende Wirkung nur als 2. Metall für die Phosphoglucomutase (966). Unklar ist dabei auch noch, ob die anorganisch-katalytische Aufspaltung von Poly- und Pyrophosphaten und die Umwandlung von Meta- in Orthophosphat durch anorganisches Blei (49) innerhalb des Körpers eine Rolle spielt.

Ähnlich wie Arsen beschleunigt auch Blei in geringem Maße das Tumorstadium (1060). Auch hier dürfte die Erzeugung einer Are-doxie eine initiale Rolle spielen, auch wenn sie nicht so ausgeprägt in Erscheinung tritt wie bei Arsen. In Tumoren konnte Blei teilweise höher konzentriert gefunden werden, als im normalen Muttergewebe (348).

Pharmakologisch wirkt Blei in subtoxischen Dosen als unspezifisches Knochenmarksreizmittel (158) und regt so die Erythropoese an. Da es aber in dieser Wirkung von anderen wesentlich ungefährlicheren Mitteln weit übertroffen wird, wird es praktisch nicht angewendet. Insbesondere seine durch die Knochen-depotwirkung bedingte kumulative Wirkung (249,1060) läßt es als Arzneimittel ungeeignet erscheinen.

Äußerst schwierig ist es, den normalen Bereich abzugrenzen, gleichgültig, ob es sich dabei um Organgehalt, Resorptionsmenge, Ausscheidung oder um andere Werte handelt. Während unter Normalblei das weder zufällig noch durch außergewöhnliche Umstände bedingt aufgenommene Blei bei Bleifremden verstanden wird, gibt es noch einen weiten Bereich, insbesondere bei Bleiarbeitern, innerhalb dessen wesentlich erhöhte Werte auftreten, ohne daß Intoxikationserscheinungen wahrnehmbar sind. Die Abgrenzung der Werte von Personen, die dem Blei stärker ausgesetzt sind, von pathologischen Werten ist praktisch nicht durchführbar (431). Eine derartige Abgrenzung unterliegt naturgemäß starken individuellen Schwankungen. Deshalb weichen auch die in der Literatur angegebenen Grenzwerte oft recht erheblich voneinander ab. In der Tabelle 23 sind sie zusammengestellt.

Tabelle 23: Bleiwerte bei Bleiarbeitern (186,198,431,433,466, 591,785,792,833,893,920,976,991,1044,1091).

	obere Normalgrenze	kritische Werte	gefährliche Werte
Körper	0,00185 %		
Leber	0,71	(0)-0,20-0,40	mg/100g
Niere	0,22		Frisch-
Knochen	13,0		substanz
Haare	16-200-385		
Kot		0,5	
Blut	0,020-0,065-0,13	0,06-0,072-0,1	0,07-0,075-0,08 mg/100ccm
Urin	0,15 mg/Liter	0,1 mg/Tag	

Wie man sieht, weichen diese Werte oft nur unwesentlich von den bei Bleifremden gefundenen ab, auf der anderen Seite sind für einzelne Organe recht erhebliche Steigerungen des Gehaltes festzustellen.

Als unschädliche Menge wird eine Zufuhr von 1 - 1,5 mg/Tag angegeben (69,1060). Wenn man einen Atemraum von 10m^3 zu Grunde legt, entspricht dies einem Luftgehalt von 0,1 - 0,15 mg / m^3 Atemluft (1060). Andererseits geben verschiedene Verfasser bei einer Dosierung von 1mg / Tag über Monate hinweg bereits leicht-

te Intoxikationserscheinungen an (920). Möglicherweise spielt hier ähnlich wie bei Arsen eine gewisse Gewöhnung eine Rolle.

Die Erhöhung des Blutbleispiegels ist also kein sicheres Diagnostikum der Intoxikation. Der Unterschied zwischen gesunden Bleiträgern und Bleikranken ist am Blutspeigel nicht zu erkennen (785). Hier sei darauf hingewiesen, daß der Terminus "Bleigesund" nur bei Bleiarbeitern angewendet werden soll. Bei Bleifremden spricht man in diesem Zusammenhang von "normal" (63,558,1060).

Die toxische Wirkung des Bleis beruht einmal auf seiner Fermenthemmung, dann aber auch auf seiner Affinität zur Phosphorsäure (874), die letzten Endes ja auch der Grund für die Knochen depotbildung darstellt. Neben dem Auftreten einer Polyneuritis (124) kann vor allem eine Störung der Hämoglobinsynthese (158) und der Eisenresorption auch bei normalen Magensaftverhältnissen (165) beobachtet werden. Bei dieser Form der Bleiintoxikation erweist sich stets der Galle-Blei-Gehalt als sehr hoch (1040).

Die biologische Bedeutung des Spurenelementes Blei, die von einigen Verfassern auf seine toxische Wirkung beschränkt wird (431,591,1140,1157), ist (falls eine solche überhaupt besteht) nach dem heutigen Stand unseres Wissens noch völlig unklar (32,107,791). Möglicherweise deutet aber das Verhalten des Blutbleispiegels bei Leber- und Nierenkrankheiten auf eine physiologische Funktion im Stoffwechsel dieser Organe hin.

Bor: B, OZ 5

Die Massenhäufigkeit des Bors in der Erdoberfläche beträgt rund 0,001% (364,466,544,1188). Im menschlichen Körper wird es regelmäßig gefunden (1,2,413,874,956,1020). Seine durchschnittliche Konzentration beträgt hier 0,00014%. Die Tabelle 24 und die Abbildung 11 geben im einzelnen Auskunft über den Borgehalt des Körpers und seiner Bestandteile. (S. 134 u. 135).

Tabelle 24: Borgehalt des Körpers und seiner Bestandteile
(27,32,198,591,1126,1173).

Körper	0,000005-0,00014-0,0009 % 0,0035 -0,098 -0,63 g			
Knochen	1,6	- 7,4	- 14	mg/100g Frisch- substanz
Leber			0,014	
Skelettmuskel	0,005	- 0,011	- 0,17	
Blut	0,009	- 0,015	- 0,02	mg/100ccm
Muttermilch			0,0024	

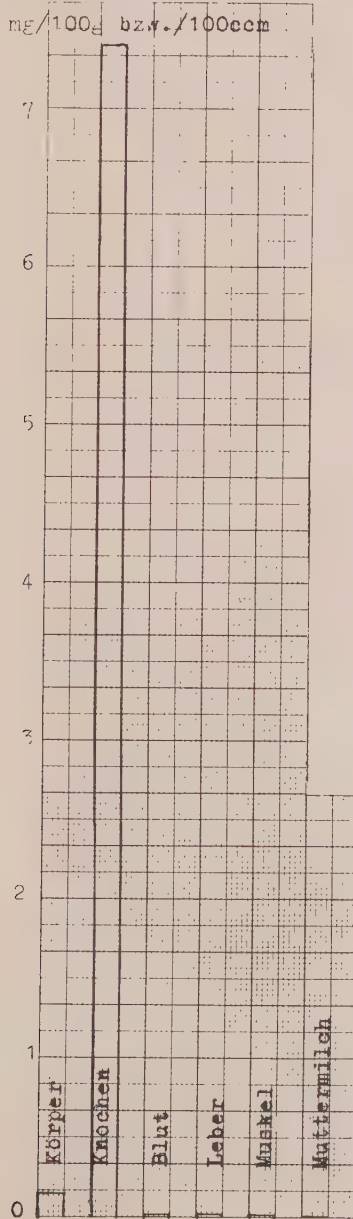
Ferner wurde Bor nachgewiesen in Harnblase, Haut (197,219), Hoden, Gehirn, Milz (768), Niere (768), Pankreas (768), Zahn (198,611) sowie im Kot.

Die tägliche Nahrung enthält je nach ihrer Zusammensetzung etwa 9 - 20 mg Bor (591). Über 90% dieser Menge werden resorbiert (524) und zwar im Verlauf des gesamten Magen-Darm-Kanals. Im Körper wird Bor nicht angereichert (591). Es wird schnell und fast vollständig mit dem Urin wieder ausgeschieden (524,874, 1044). Der Urin enthält dabei je nach Angebot 9 - 15 - 10 mg / Tag (591). Im Kot wird nur etwa 1% des Urin-Bors ausgeschieden (1044). Vielfach wird Bor ohne nähere Angaben als Element mit funktionellen Aufgaben bezeichnet. Falls es für den Menschen essentiell ist, genügt die mit der Nahrung angebotene Menge auf jedem Fall (274). Gelegentlich wird der Bedarf für den Menschen mit 8 - 16 μg /Tag angegeben. Für das normale Rattenwachstum hat sich eine Menge von 0,6 μg /Tag /Tier als völlig ausreichend erwiesen (287,874,591).

Lediglich bei den Schafen konnte ein etwas höherer Borbedarf nachgewiesen werden. Hier ist Bor für das normale Wachstum der Wolle unentbehrlich (274).

Die Behauptung, daß Bor bei Kaliummangel teilweise ein Kaliumdefizit ausgleichen könne (287), ist nicht stichhaltig bewiesen und beruht wohl auf rein botanischen Versuchen, die dann auf den Stoffwechsel von Tier und Mensch übertragen wurden. Bei niederen Lebewesen tritt das Bor in Form der Borsäure als geschlechtsbestimmender Wirkstoff auf (777). Noch eindeutiger ist seine Bedeutung für die Pflanzenwelt. Hier wird es geradezu als anorganisches Hormon bezeichnet (874). Die wesentliche

Abbildung 11: Borgehalt des Körpers, der Organe und Körperflüssigkeiten.



Wirkung des Bor bei den Pflanzen liegt darin, daß es einer übermäßigen Quellung der Eiweißkolloide entgegenwirkt (872,874). Dadurch wird der Wasserhaushalt günstig beeinflusst (872). Interessant ist, daß diese Beeinflussung des Wasserhaushaltes durch Bor lichtabhängig ist (872,874) und in der Dunkelheit versagt (874).

Für die Hypothese, daß das Bor auch beim Menschen die Viskosität des Protoplasma reguliert, oder beeinflusst, liegen keine Beweise vor. Durch seine nachgewiesene Bedeutung für die Pflanzenwelt einerseits, andererseits durch seine Nachbarschaft zur Nährstofflinie ist aber die Vermutung begründet, daß das Bor ein Funktionselement darstellt (2, 107,302,610,1090,1095,1126).

Brom: Br, OZ 35

Brom tritt in einer Häufigkeit von ca. 0,0007% in der Erdoberfläche auf (364,466,544,1188). Die Häufigkeit im menschlichen Körper beträgt etwa das Vierfache, im Durchschnitt 0,0027%. Sein Vorkommen in einzelnen Körperbestandteilen geben die Tabelle 25 und die dazugehörige Abbildung 12 (S.137u.139) wieder. Ferner kann Brom qualitativ nachgewiesen werden in Brustdrüse (709), Herz (198), Muttermilch (709), Schweißdrüsen (709) und Speicheldrüsen (77).

Brom, das ein ständiger Begleiter des Chlors ist, wird dem Körper praktisch mit sämtlichen Nahrungsmitteln zugeführt (388,1140). Die Resorption erfolgt relativ schnell (293). Den Hauptresorptionsort stellt der Magen-Darm-Kanal dar. Hinsichtlich der Resorption machen die Resorptionsorgane keinen Unterschied zwischen Brom und Chlor (445, 1140,1144). Brom wird auch percutan aufgenommen, insbesondere bei Bädern (124). Die Lunge spielt bei der Resorption eine Rolle bei der Aufnahme von gasförmigen Brom (Br_2) (775).

Auch bei der Ausscheidung macht der Körper keinen Unterschied zwischen Chlor und Brom (293,445,1140,1144). Der Hauptteil des Broms wird über die Nieren ausgeschieden (293). Auch Haut und Lunge scheiden Spuren von Brom aus (1126). Des weiteren wird Brom abgesondert durch die Schweißdrüsen (709), die Speicheldrüsen (77) und während der Laktation auch durch die Brustdrüsen (709). Von der Magenschleimhaut wird sogar Bromwasserstoffsäure (HBr) als Äquivalent zur Salzsäure in geringem Maße produziert und ausgeschieden (274,1020). Die gesamte Excretion beläuft sich normalerweise auf 1-5mg Brom pro Tag (591,955). In derselben Höhe bewegt sich auch die Zufuhr mit der Nahrung und mit dem Trinkwasser (466). Die Ausscheidung mit dem Urin wird dabei mit

Tabelle 25: Bromgehalt des Körpers, der Organe und der Körperflüssigkeiten (2,32,77,198,274,388,431,433,435,466,488,490,489,509,591,735,791,874,920,955,975,1020,1042,1126,1188).

Körper	0,0004 - 0,0027 - 0,01 % 0,28 - 1,9 - 7 g
Hypophyse	5 - 16,9 - 30 mg/100g Frischsub-
Aorta	2 - 2,25 - 2,5 stanz
Hoden	1,925
Darm	1,34
Nebenniere	0,06 - 1,3 - 1,8
Milz	0,9 - 1,3 - 1,5
Skelettmuskel	1,23
Schilddrüse	0,9 - 1,2 - 1,4
Blutzellen	0,98
Lunge	0,4 - 0,7 - 2,05
Haut	0,2 - 0,655 - 1,065
Pankreas	0,25 - 0,58 - 0,85
Leber	0,2 - 0,52 - 0,996
Niere	0,36 - 0,48 - 1,95
Gehirn	0,19 - 0,48 - 1,32
Fettgewebe	0,447
Cerebrospinalflüssigkeit	7 mg/100ccm
Speichel	0,2 - 2,0 - 7,1
Serum	0,0029 - 0,83 - 1,8
Magennüchternsaft	0,5 - 0,7 - 0,9
Urin	0,21 - 0,698 - 1,94
Blut	0,0007 - 0,69 - 2,7
Liquor	0,1 - 0,44 - 0,89

1 - 2,9 - 5 mg/Tag angegeben.

Brom verdrängt im Körper teilweise das Chlor (77,124,293,445,610,920,1092). Diese Verdrängung, die bei Chlor-armen Nahrung bis zu ein Drittel des Chlorgehaltes des Körpers betragen kann (77), wirkt sich nicht unmittelbar als Funktionsstörung aus, da Brom in der Lage ist, wenigstens teilweise das Chlor auch funktionell zu ersetzen (274,610). Erst wenn 20 bis 30 % des Körperchlors durch Brom ersetzt sind, treten Störungen auf (124). Die Anreicherung von Brom im Körper relativ zum Chlor

ist aber nur zu beobachten, wenn entweder die Chlorzufuhr gedrosselt oder die Bromzufuhr enorm gesteigert wird. Normalerweise ist im Körper das Verhältnis Brom : Chlor konstant (874).

Insbesondere ist Brom in der Lage, die Speichel- und auch die Pankreasamylase zu aktivieren (52,986,997). Die Aktivierungsintensität beträgt dabei das 0,9 fache des Chlors (52). Als weitere Fermentwirkung des Broms ist bekannt, daß es die saure Phosphatasen aktiviert (839). Besonders auffallend ist die Anreicherung des Broms im Hypophysen-Vorderlappen (77,302,558,874,1020,1122,1126). Von mehreren Verfassern wird die Gewinnung einer Brom-haltigen, wasserlöslichen Substanz aus dem Hypophysenvorderlappen angegeben (77,874,1020,1122), deren Gehalt mit zunehmendem Alter geringer werden soll. Diese Substanz soll während des Schlafes ausgeschüttet werden und ihre Injektion Schlafneigung erzeugen (77). Im Tierversuch kann davon unabhängig nachgewiesen werden, daß der Dauerschlaf den Bromgehalt der Hypophyse senkt (874).

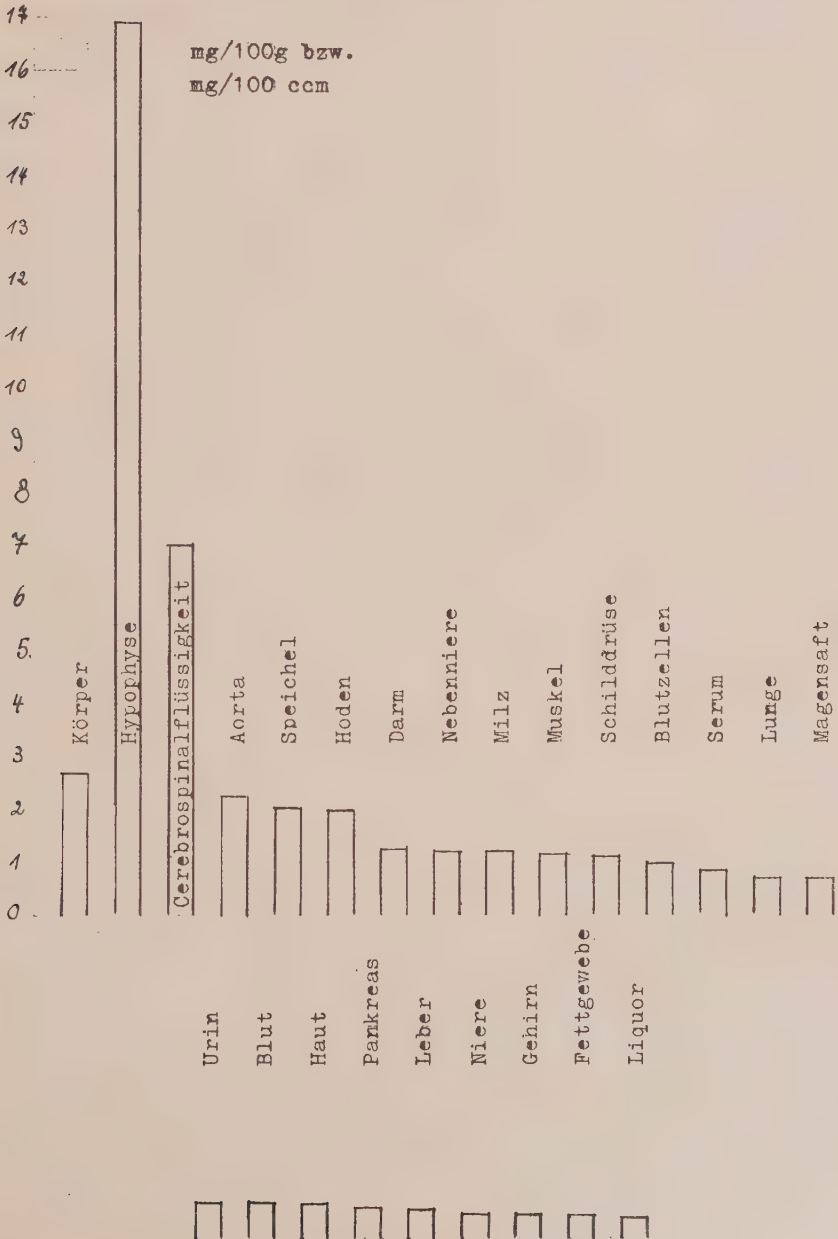
Von anderen Autoren wird das Vorhandensein einer bromhaltigen Substanz im Hypophysenvorderlappen energisch bestritten und als Irrtum verworfen (591,1140). Bedauerlicherweise bemüht sich aber weder die eine noch die andere Seite, exakte Beweise für ihre Behauptungen vorzubringen. Daher muß diese Frage als noch offenstehend angesehen werden (388, 1044).

Innerhalb des eigentlichen Gehirnes zeigt die Regio retroinfundibularis (an der Grenze zwischen Mittel- und Zwischenhirn) einen hohen Bromgehalt (450,1020). Da hier das Regulationszentrum für den Schlaf-Wach-Mechanismus liegt, könnte auch an dieser Stelle das Brom eine Rolle spielen (450,1020).

Ein niedriger Bromgehalt des Gehirnes führt zu einem gesteigerten Erregungszustand des ZNS (274), umgekehrt setzt Brom die Erregbarkeit des ZNS herab (77,920). Hier liegt ein unscharfer Übergang zu pharmakodynamischen Eigenschaften des Broms, das als Rinden- und Zwischenhirnsedativum wirkt (1140).

Trotz des Bromreichtums des Hypophysenvorderlappens ist sein Gehalt an Brom nicht konstant (874), sondern schwankt in weiten Grenzen. Zudem ist er geschlechtsbedingt verschieden. Bei Männern weist er etwa den dreifachen Wert auf gegenüber den Frauen (874). Außerdem erfolgt eine allmähliche Abnahme im Alter (77). So können bei Personen über 75 Jahren nur noch Spuren von Brom gefunden werden, die quantitativ

Abbildung 12 : Bromgehalt des Körpers, der Organe und der Körperflüssigkeiten.



nicht mehr erfaßbar sind (874). Vereinzelt werden diese Altersabnahme des Bromgehaltes des Hypophysenvorderlappen im besonderen und des gesamten Körpers im allgemeinen mit der Beobachtung verknüpft, daß ältere Personen weniger Schlaf benötigen und finden, als jüngere. Dabei darf aber nicht übersehen werden, daß es sich dabei ebenfalls nur um unbewiesene Vermutungen handelt.

Interessant ist auch, daß bei Geisteskrankheiten, insbesondere bei Psychosen, die Bromwerte des Blutes, der Cerebrospinalflüssigkeit und des Liquors erheblich vermindert sind (77,433,920, 1020). Vereinzelt kann hier das Brom nicht einmal mehr qualitativ nachgewiesen werden (433). Andererseits sind bei anderen Geisteskrankheiten die Liquorbromwerte gelegentlich weit über die Norm erhöht (433). Zusammenhänge zwischen der Bromkonzentration und der Art und der Schwere der Geisteskrankheit konnten bislang noch nicht entdeckt werden (388,1044,1140).

Brom verdrängt auch das Jod aus der Schilddrüse und der Hypophyse (8). Insbesondere langanhaltende, geringe Bromgaben führen zur Verringerung des Jodgehaltes der Schilddrüse und damit zum Absinken des Grundumsatzes (725). Kurzzeitige Gaben dagegen bewirkten nur eine Anhäufung des Broms in der Schilddrüse ohne Jodverdrängung (724). Ebenso wie die Schilddrüse zeigt der gesamte übrige Körper die Fähigkeit, das Brom kurzfristig zu stapeln (466). Örtliche Verhältnisse, insbesondere der Trinkwassergehalt, spielen dabei eine Rolle (466).

Der stark wechselnde Bromgehalt des Körpers, der bis zu 900% der Norm Schwankungsbreite aufweist (466), wirkt sich aber nicht direkt auf den Blutbromspiegel aus, der von der Umgebung weitgehend unabhängig ist (509). Dabei weist aber der Blutspiegel selbst eine erhebliche Schwankungsbreite bis zu 250% der Norm auf (975), ohne daß die Ursachen hierfür bekannt wären. Insbesondere kann der schwankende Bromspiegel des Blutes nicht als Beweis gegen eine physiologische Bedeutung des Broms angeführt werden. So zeigt z.B. der Blutjodspiegel noch größere Schwankungsbreiten, ohne daß jemand daraus den Schluß ziehen würde, daß dem Jod keine physiologische Bedeutung zukäme (975).

Innerhalb des Blutes ist ein Teil des Bromes organisch gebunden (224). Diese Fraktion fällt besonders durch ihre sehr fest

am Kohlenstoff haftende Bindung auf (224). Das Serum enthält weniger Brom als die Erythrocyten (951). Diese zeigen eine Neigung zur Retention und Anhäufung von Brom (431,951,975). Diese Fähigkeit der Erythrocyten ist nach Alterstufen verschieden; beim Kind ist sie auffallend gering (431). Mit steigendem Lebensalter nimmt sie zu.

Das Verhältnis des Serum-Broms zum Liquor ist konstant und beträgt 2,9 bis 3,3 (433). Auch diese Konstante ist beim Kind mit 1,9 bis 2,5 geringer als beim Erwachsenen (433). Ebenfalls konstant ist das Brom-Chlor-Verhältnis im Blut, falls keine anormale Zufuhr oder Drosselung erfolgt. Dabei entspricht das Verhältnis des Bromes zum Chlor im Blut dem Verhältnis im Urin (293).

Brom tritt bereits im fetalen Leben durch die Placenta auf den Fet über (111). Im Blut der Graviden findet sich dabei regelmäßig eine Zunahme des Bromgehaltes, die im Verlaufe der Schwangerschaft weiter gesteigert wird (424). Auch dem Säugling wird mit der Muttermilch Brom zugeführt.

Brom-Mangel-Symptome beim Menschen sind unbekannt. Auch bei ausgewachsenen Tieren können Brommangel-Schäden nicht festgestellt werden. Bei jungen Tieren wird aber durch eine Verringerung der Bromzufuhr auf 0,1g/kg/Tag eine deutliche Wachstumsverlangsamung erzielt (723). Diese Feststellung steht im Einklang mit der Beobachtung, daß im wachsenden Organismus das Brom besonders in jenen Organen angesammelt wird, die für die Entwicklung wichtig sind (723).

Erwähnt sei noch, daß die toxische Wirkung von Brom Dosen erfordert, die weit außerhalb des natürlichen Bereiches liegen. (Dosis letalis Mensch oral ca. 100g NaBr, entsprechend 80g Br) (920).

Überblickt man alle die erwähnten Einzelheiten, so taucht unwillkürlich die Vermutung auf, daß das Brom im Körper physiologische Aufgaben zu erfüllen hat (2,77,107,249,302,466,610), auch wenn sich die bisher angenommene Bedeutung dieses Elementes als irrig herausstellen sollte (2,388,431,975).

Cadmium: Cd, OZ 48

Die Massenhäufigkeit des Cadmiums in der Erdoberfläche beträgt etwa 0,00005% (466,1188). Das Element wird auch im Körper regelmäßig gefunden, die Konzentration im Körper ist aber nicht bekannt. Dagegen stehen die Konzentrationen des Cadmiums in einigen Organen fest, die in der Tabelle 26 und in der Abbildung 13 wiedergegeben sind (S. 143). Daneben wird Cadmium rein qualitativ nachgewiesen in Gehirn (832), Haut (197,198,219) und Knochen (197,219,379).

Von allen Schleimhäuten und auch von der intakten Haut wird Cadmium resorbiert (726). Die Ausscheidung entspricht bei normaler Zufuhr der Aufnahme und erfolgt hauptsächlich über die Nieren (726). Eine eigentliche Speicherung im Körper kann nicht beobachtet werden (466). Vorübergehend kann Cadmium aber vor allem in der Niere und in wesentlich geringerem Maße auch in der Leber und im Knochen abgelagert werden (775). Stets weist die Niere innerhalb des Körpers den höchsten Gehalt auf, der den aller übrigen Organe um das 10 bis 50 fache übertrifft (874).

Als Element einer Nebengruppe des PSG zeigt Cadmium eine grosse Polarisierbarkeit (1010). Daher rührt wohl auch seine starke Wirkung im Stoffwechselgeschehen (1010). So kann das Cadmium das Zink bei der Insulinkristallisation ersetzen, ohne daß das Hormon dabei eine Wirkungseinbuße erleiden würde (667, 1020). Intensiv greift Cadmium auch in den Phosphorstoffwechsel ein. Es aktiviert die Phosphatübertragung (344) und die Phosphorsäureumesterung (671) ebenso, wie es als Phosphorsäureüberträger die Katalyse von Adenylsäure aktiviert (230). Von einzelnen Fermenten aktiviert es die Metaphosphomonoesterase (51,52), die Brenztraubensäuredecarboxylase (207,562), die Carboanhydratase (581) und die Arginase (238,240,344,567,986). Gerade beim letzten Ferment tritt aber augenfällig in Erscheinung, daß Cadmium hierfür als natürlicher Aktivator nicht in Frage kommt. Der natürliche Aktivator dieses Fermentes ist das Mangan. Die Wirkung des Cadmiums ist schwächer (240) und vor allem an einen den natürlichen Gegebenheiten nicht entsprechenden pH-Wert gebunden (567).

Eine Reihe von Fermenten, so die alkalische Phosphatase II (183)

Tabelle 26: Cadmiumgehalt von Organen und Exkreten.
(198,466,726,874).

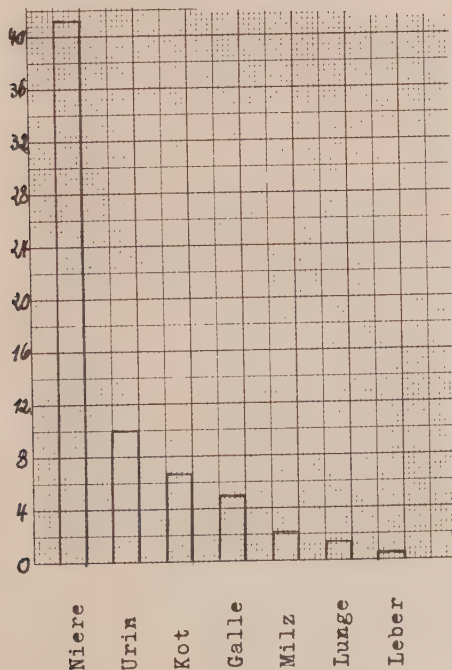
Niere	1,59 - 41,2 - 100 mg/100g Frischsubstanz
Milz	2,14
Lunge	1,42
Leber	0,38 - 0,46 - 0,61
Galle	5 mg/100g
Harn	10 mg/100ccm
Kot	6,67 mg/100g

— — — — —

Abbildung 13: Cadmiumgehalt von Organen und Exkreten.

mg/100g bzw.

mg/100ccm



die Glycerophosphatasen (51) und die Urease (786) werden durch Cadmium gehemmt. Auch die Penicillinwirkung erfährt durch Cadmium eine starke Einschränkung (652).

Die toxische Wirkung des Cadmiums liegt wiederum außerhalb der natürlichen Zufuhr. So werden z.B. 0,16g Cadmium oral vom gesunden erwachsenen Menschen ohne irgendwelche toxischen Erscheinungen vertragen (611,726). Eine besondere toxische Wirkung kommt lediglich dem Cadmiumdampf zu (726), da hier die Resorption durch die Lunge in den Vordergrund tritt. Deshalb soll eine Dosis von 0,1mg Cadmium /m³ Atemluft nicht überschritten werden (275).

Ähnlich wie bei Beryllium treten auch durch Cadmium in subtoxischen Gaben am Zahn während der Entwicklung rachitisähnliche Erscheinungen auf (611). Diese Beobachtung weist ebenfalls auf die Einwirkung des Cadmiums auf den Phosphorstoffwechsel hin.

Cadmium ist also im ganzen gesehen als Ersatzelement den Bioelementen zuzuordnen, da es gelegentlich die Funktion eines physiologisch bedeutsamen Elementes im Körper übernehmen kann.

Caesium: Cs, OZ 55

Die Massenhäufigkeit des Caesiums in der Erdrinde beträgt ca. 0,00007% (466,1188). Das Element wird auch im Körper gefunden (107,791). Im einzelnen konnte es bisher nur im Urin (466) und in der Retina (287) nachgewiesen werden. Sein Vorkommen im Organismus ist so gering, daß bisher Untersuchungsergebnisse über Resorption und Ausscheidung nicht vorliegen. Es scheint, daß die Nieren das Hauptausscheidungsorgan darstellen.

Ähnlich dem Rubidium, wenn auch weniger intensiv, ist das Caesium in der Lage, als teilweiser Kalium-Substituent bei Kaliummangel zu wirken (287,905). So kann es beispielsweise die beim intermediären Zellstoffwechsel entstehenden "fixen Säuren" (z. B. Milchsäure) neutralisieren, eine Aufgabe, die normalerweise dem Kalium zukommt (905).

Es ist daher verkehrt, Caesium als ein Element zu bezeichnen, das auch in minimalster Konzentration lebensfeindlich wirkt (364). Sicher ist Caesium ein toxisch wirkendes Element, aber auch bei ihm gilt der Satz, daß die Giftwirkung stets eine

Funktion der Dosis ist. Die im Körper und in der Nahrung vorliegende Konzentration ist mit Sicherheit ohne toxische Wirkung.

Caesium ist wahrscheinlich nur ein Begleitspurenelement im Körper (32,591,1140).

Californium: Siehe Transurane!

Cassiopeium: Siehe Seltene Erden!

Cer: Siehe Seltene Erden!

Chrom: Cr, OZ 24

Die Massenhäufigkeit des Chroms in der Erdoberfläche beträgt etwa 0,03% (466,544,1188). Auch im Körper ist es regelmäßig zu finden, über seine Konzentration darin ist jedoch nichts bekannt (107,791). Den Gehalt einzelner Organe und Tumoren gibt Tabelle 27 wieder.

Tabelle 27: Chromgehalt menschlicher Organe und Tumoren.(198)

Niere	0,16 - 0,17 - 0,18	mg/100g Frischsubstanz
Leber	0,14 - 0,16 - 0,16	
Tumoren	1 - 126 - 250	

Chrom konnte außerdem qualitativ nachgewiesen werden in Gehirn (832), Blut (581), Knochen (379), Milz (558), Muttermilch (1173), Schilddrüse (198,558), Zähne (198,611) und auch im Kot.

Im allgemeinen liegt die Konzentration des Chroms in der lebenden Substanz unterhalb der in der Erdoberfläche. Der Resorptionsmechanismus des Chroms ist weitgehend unbekannt, desgleichen Form und Art der normalen Ausscheidung. Unter anderem kann Chrom auch durch den Speichel ausgeschieden werden (791).

Der Organismus vermag Chrom anzureichern (581,872,874). Als Speicher dient vor allem das Skelettsystem (124). Der Knochen selbst wird durch die Speicherung nicht geschädigt. Im Depot liegt das Chrom als dreibasisches Phosphat vor (379). Im Knochen und auch im Zahn kann das Chrom an die Stelle von Cal-

zium treten, ohne die Apatitform zu zerstören (611).

Über eine physiologische Funktion des Chroms im Körper ist nichts bekannt (32,591,1044,1140). Als Anhaltspunkt könnte dienen, daß das Element einzelne Fermente aktiviert, so die Succinodehydrogenase (473,986) und als 2.Metall die Phosphoglucosmutase (966). Auch eine Leberphosphatase ist durch Chrom aktivierbar (51). In allen Fällen ist aber entweder die Intensität der Aktivierung zu schwach, oder die Konzentration des Chroms zu gering (473), um dieses Element als natürlichen Aktivator akzeptieren zu können. Vereinzelt werden Fermente durch Chrom auch gehemmt, so z.B. einzelne Carboxylasen (631).

Chrom katalysiert auch die Hämoglobinsynthese, wenn auch wesentlich schwächer als Kupfer. Es wirkt dabei als unspezifisches Knochenmarksreizmittel. Ähnlich dem Eisen reagiert Chrom mit den Porphyrinen (791), ohne daß bekannt wäre, ob im Organismus derartige Verbindungen vorkommen.

Die hämatopoetische Wirksamkeit des Chrom leitet bereits zu den pharmakodynamischen Eigenschaften dieses Elementes über (158,872). Die Anreicherungsfähigkeit des Körpers kann im Organismus zu derart hohen Chromkonzentrationen führen, daß dabei toxische Schäden entstehen. Bei Chromarbeitern ist beispielsweise das Lungen-Carzinom als Berufskrankheit auf die starke Chrom-Exposition zurückzuführen. Es hat sich herausgestellt, daß bei einem Blut-Chrom-Gehalt über 0,01mg/100ccm mit schweren Störungen gerechnet werden muß (581,872,874,1122). Erwähnt sei noch, daß für den auffallend hohen Chromgehalt der meisten Tumoren (429,558,198) bis heute keine befriedigende Erklärung gefunden werden konnte.

Columbium: Siehe Niob!

Curium: Siehe Transurane!

Dysprosium: Siehe Seltene Erden!

in der Natur sehr gering konzentriert und kann auch im Organismus nicht nachgewiesen werden. Seine therapeutische Anwendung einerseits sowie seine geologisch bedingte Anhäufung an einzelnen Stellen der Erdoberfläche andererseits geben aber die Möglichkeit, den Radonstoffwechsel eingehender zu verfolgen. Bei einer massiven Aussetzung nimmt der Körper naturgemäß mehr Radon auf als normal. Dieses kann dann infolge seiner radioaktiven Eigenschaften leicht nachgewiesen werden.

Die Aufnahme des Radons erfolgt überwiegend durch die Haut (876). Nur ein unwesentlicher Teil wird durch die Lunge resorbiert. Die jugendliche Haut zeigt eine wesentlich größere Aufnahmefähigkeit als im Alter (462). Radon verläßt den Körper sehr schnell wieder (876). Hauptausscheidungsart ist die Lunge (42,876). Geringe Mengen werden auch durch Harn, Schweiß und Galle ausgeschieden (876).

Innerhalb des Körpers zeigt Radon die Tendenz, sich im lymphoiden Gewebe aufzuhalten (420). Bei extremer Zufuhr erfolgt auch eine geringfügige Speicherung in der Nebennierenrinde (420). Diese Speicherung erklärt auch die Beobachtung, daß Radon in der Lage ist, die Adrenalinproduktion zu senken (420). Ein kleiner Teil des aus dem Körper ausgeschiedenen Radon wird im Organismus durch den radioaktiven Zerfall anderer Elemente erst erzeugt.

Die toxische Wirkung des Radons beruht im wesentlichen auf seinen radioaktiven Eigenschaften. Die Toleranzdosis beträgt 10^{-11} Curie (571,800), dies entspricht etwa einer Konzentration von 10^{-8} mg/m^3 Atemluft. Bei Dauerinhalationen höherer Konzentrationen treten toxische Erscheinungen auf, unter anderem auch Geschwulstbildung (801). Da die Resorption durch die Haut viel intensiver ist, als die durch die Lunge, ist die Toleranzdosis hierfür, z.B. für Bäder, wesentlich geringer. Da die toxische Wirkung des Radons weitgehend durch physikalische Eigenschaften bedingt ist, bestehen auch zwischen den einzelnen Radonisotopen in dieser Hinsicht Unterschiede (571, 800). Normalerweise kommt ihnen aber keine Bedeutung zu.

Einsteinium: Siehe Transurane!

Eisen: Fe, OZ 26

Eisen ist in der Erdoberfläche mit 5% (364,466,544,1188) relativ häufig vertreten. Im menschlichen Körper ist seine Konzentration wesentlich geringer. Sie beträgt im Durchschnitt 0,005%. Über die Verteilung des Eisens im menschlichen Körper und seinen Organen geben die Tabelle 29 und die Abbildung 14 (S. 150,151 u.152) Auskunft. Außerdem kann Eisen qualitativ noch nachgewiesen werden in Hoden (198,797), Sperma (198,644, 1181), Magen (198), Nägel (287,400,404), Zirbeldrüse (797), Zunge, sowie in Speichel-(440), Pankreas-(440) und Gallensteinen (466).

Eisen ist dasjenige Spurenelement, dessen Bedeutung und Aufgabe im menschlichen Körper am weitgehendsten erforscht ist. Immens ist die Anzahl der Veröffentlichungen, die sich mit irgendeinem Teilproblem des Eisenstoffwechsels befassen. Aber trotzdem gibt es auch beim Eisenstoffwechsel noch sehr viele Fragen, die offen bleiben oder doch nur eine unbefriedigende Antwort finden können (107,928).

Eisen ist nicht nur eines der am besten erforschten, sondern auch eines der wichtigsten Spurenelemente, wenn nicht das wichtigste überhaupt (122). Seine Abwesenheit im Körper ist mit dem Leben nicht vereinbar (249,274,282,413,466,610,832,1090, 1140).

Diese Tatsache der unbedingten Lebensnotwendigkeit des Eisens wird vielfach als Begründung dafür angegeben, Eisen nicht mehr als Spurenelement zu betrachten (32,1044). Andererseits wird auch der Nachweis des Eisens als Eiweißbestandteil (610) als Grund angeführt für die Ausgliederung des Eisens aus der Reihe der Spurenelemente (1122). Würde man dieser Einteilung zustimmen, müßte man noch eine ganze Anzahl weiterer Spurenelemente, die ebenfalls lebensnotwendig sind und als Eiweißbestandteile nachgewiesen werden können, aus der Reihe der Spurenelemente streichen. (Vergleiche hierzu auch die Ausführungen im allgemeinen Teil, S.3 ff.).

Bei normaler Ernährung enthält die Nahrung eine ausreichende Menge Eisen, um den Bedarf des Körpers zu decken (165). Die Ansichten über den Eisenbedarf des Erwachsenen gehen dabei oft recht weit auseinander. Leider finden sich bei den Lite-

Tabelle 29: Eisengehalt des Körpers, der Organe und der Körperflüssigkeiten. (2,20,32,69,77,78,122,124,143,146,151,157,158,165,169,198,223,236,249,259,264,274,275,326,388,398,400,404,413,417,418,424,425,429,430,431,432,433,437,442,445,466,496,502,511,535,561,564,589,598,600,610,611,718,727,738,752,754,791,803,832,860,865,866,867,869,889,909,920,942,955,958,970,980,1008,1020,1013,1025,1026,1042,1055,1066,1126,1167,1173,1188)

Körper	0,0026 - 0,0048 - 0,02 %			
	1,8	- 4,65	- 14 g	
Erythrocyten	60	- 88	- 104	mg/100g Frischsub-
Milz	5	- 51,46	- 140	stanz
Leber	3	- 33,05	- 100	
Lunge	1,25	- 32,15	- 67,2	
Zahnschmelz	0,8	- 21	- 41,2	
Knochenmark	10	- 20	- 30	
Knochen	1,35	- 18,38	- 52	
Nebenniere		18		
Duodenum		17,4		
Niere	1,9	- 15,475	- 80	
Skelettmuskel	1	- 15,4	- 60	
Herz	5	- 14,1	- 39	
Placenta	12,6	- 12,8	- 13	
Zahn	6,4	- 10,1	- 19,7	
Glatte Muskel		8		
Gehirn	0,93	- 7,95	- 35	
Darm	2,99	- 7,14	- 13,3	
Lymphdrüsen	4	- 7	- 10	
Dentin	5,3	- 5,6	- 6,6	
Schilddrüse	2,45	- 5,5	- 8,15	
Haare	3,8	- 5,27	- 6,8	
Thymus	2,3	- 4,6	- 6,9	
Pankreas	0,42	- 4,4	- 17	
Hypophyse	2	- 4	- 6	
Speicheldrüse		3		
Ösophagus	2	- 2,8	- 3,5	
Magenschleimhaut		2,5		
Augenlinse	1,04	- 1,1	- 1,15	
Haut		0,8		
Blut	45,8	- 50,25	- 59,9	mg/100ccm
Blut, Mann	44	- 50,73	- 56	
Blut, Frau	42	- 43,98	- 48	
Galle	3,5	- 3,75	- 4	
Muttermilch	0,032	- 1,79	- 46,76	
Magensaft		0,3		
Serum	0,04	- 0,141	- 0,7	
Serum, Mann	0,055	- 0,123	- 0,191	
Serum, Frau	0,026	- 0,095	- 0,182	
Schweiß	0,045	- 0,14	- 0,2	

Tabelle 29: (Fortsetzung).

Kammerwasser	0,1
Liquor	0,005 - 0,0662 - 0,52
Urin	0,0065 - 0,057 - 0,1

---.---.---.---.---

raturangaben über Bedarfsgrößen kaum exakte Angaben darüber, ob es sich um den Bedarf an reinem Resorptions-Eisen oder an Nahrungs-Eisen schlechthin handelt. In der Tabelle 30 und in der Abbildung 15 (S. 153) sind die Literaturangaben zusammengefaßt.

Tabelle 30: Eisenbedarf (Tagesbedarf) (1,2,84,124,158,165,398,206,249,274,275,378,388,400,404,430,445,466,745,754,791,844,865,870,889,1013,1120,1188).

Fet	2	mg/Tag
Kind bis 1 Jahr	6	
1 - 3 Jahre	7	
3 - 6 Jahre	7,5 - 8	
6 - 9 Jahre	2 - 7,2 - 10	
9 - 12 Jahre	12	
Jugendlicher, 12-20 Jahre	15	
Erwachsener	0,9 - 11,28 - 50	
Schwangere	10 - 15 - 20	
Stillende	15	
Kind, ohne Altersangabe	5,17 - 8,83 - 15	mg/Tag
Kind, ohne Altersangabe	0,5 - 0,62 - 0,76	mg/kg/Tag

Eine weitere Schwierigkeit in der Beurteilung der Literaturangaben über den Bedarf liegt darin, daß einmal der Durchschnittsbedarf, dann der Minimalbedarf (274,398,400) und schließlich auch der optimale Bedarf (274,791)(Bedarf bei optimaler Wirkung) als Grundlage der einzelnen Werte genommen wird. So dürfte es sich bei der Angabe, daß der Tagesbedarf des Säuglings 0,2mg Eisen beträgt (466), wohl um den Minimalbedarf handeln, ohne den das Leben nicht möglich ist. Bei einer normalen Ernährung wird dem Säugling ein vielfaches dieser Menge zugeführt.

Abbildung 14 : Eisengehalt des Körpers, der Organe und der Körperflüssigkeiten.

mg/100g bzw.

mg/100ccm

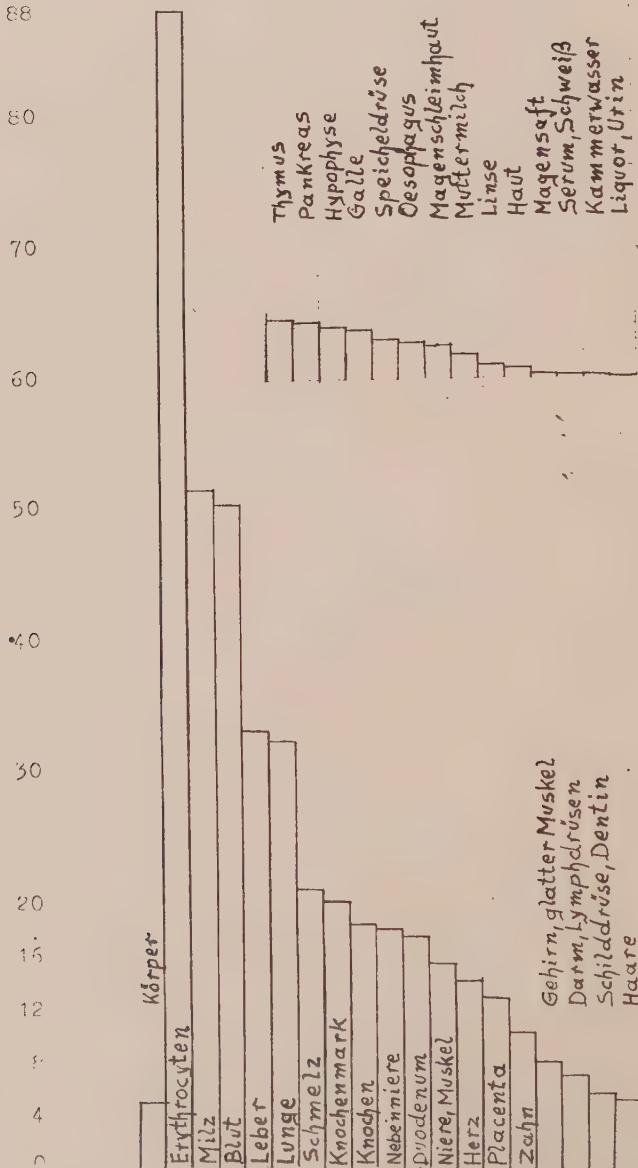
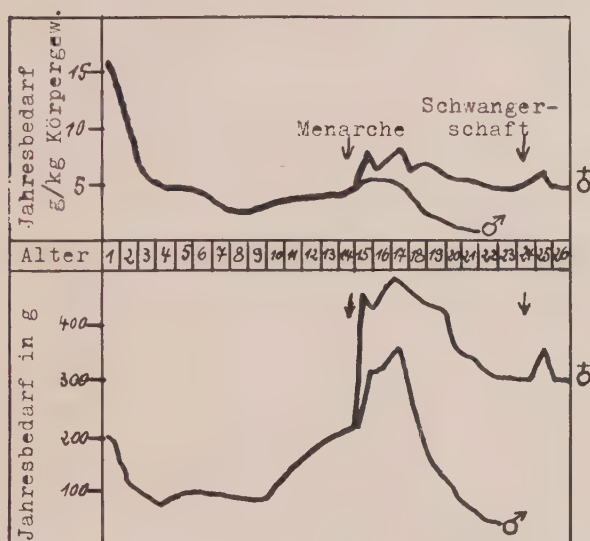


Abbildung 15: Eisenbedarf. (Aus Lit.Nr. 124)



Im allgemeinen liegt der Bedarf der Frau höher als der des Mannes (124,165,206,388,400,404,445,955,1013). Der Grund liegt insbesondere in dem physiologischen Eisenverlust durch die Menstruation (77,124,165,198,404,598,955,1066). Ebenso verständlich ist es, daß eine weitere Steigerung des Bedarfs durch eine Schwangerschaft und durch die Laktation eintritt (2,46,84,124,158,165,378,388,398,400,404,791). Allerdings macht sich ein erhöhter Bedarf erst in der zweiten Hälfte der Gravidität bemerkbar (84,206,378). In den ersten Monaten wird durch den Wegfall der Menstruation sogar eine Einsparung erzielt. Der erhöhte Bedarf während des Wachstums- und Entwicklungsalters (2,84,124,158,165,378,400,404,791,1013) ist ebenfalls leicht zu verstehen. Bei dieser Gelegenheit seien die in der Literatur weitverbreiteten sogenannten "Eisenbilanzen" einer kurzen Kritik unterzo-

gen. Fast ausnahmslos liegen die darin enthaltenen Werte weit unterhalb der tatsächlich erforderlichen Größen. So wird etwa als Endergebnis einer solchen Bilanz die Behauptung aufgestellt, daß der normale männliche Erwachsene bis zu seinem 23. Lebensjahr 3,148g Eisen benötigt (206). Jedem vernünftigen Betrachter wird das Unsinnige einer derartigen Behauptung einleuchten, wenn er sich überlegt, daß allein das Hämoglobin beim Erwachsenen rund 3 g Eisen enthält. Verwerflich ist auch die leider immer wieder vertretene These, daß eine Ausscheidung des Eisens überhaupt nicht erfolgt (403). Richtig ist, daß das Eisen normalerweise nicht aktiv ausgeschieden wird (148,165,600,867). Vereinzelt geht man diesen Schwierigkeiten aus dem Wege und spricht von einem teils physiologischen, teils unphysiologischen Eisenverlust. Es ist daher falsch, den Eisenverlust zu negieren oder ihn als so minimal zu betrachten, daß er bei Bilanzberechnungen vernachlässigt werden kann. Die Vernachlässigung des Eisenverlustes führt logischerweise zu falschen Bilanzen (165).

Diese sehen dann etwa so aus:

"Der erwachsene Körper enthält ca. 5g Eisen. Da kein Verlust vorhanden, entspricht dies bei einem 23 jährigen Mann einem durchschnittlichen Bedarf von rund 0,6 mg Eisen /Tag im Verlauf seines bisherigen Lebens."

Logisch weitergeführt, hätte dann der erwachsene Mann überhaupt keinen Eisenbedarf mehr.

Leider sind auch hier die in der Literatur angegebenen Werte nicht nachprüfbar, so daß zu vermuten ist, daß die in der Tabelle 30 angegebenen Mittelwerte eher zu niedrig als zu hoch sind, da eine Anzahl von Werten wahrscheinlich auf falschen, rein theoretischen Überlegungen beruhen.

Die Resorption des Eisens erfolgt praktisch ausschließlich durch den Magen-Darm-Kanal (77,165,377,404,413,532), besonders durch das Duodenum (404,955,1010) und den obersten Dünndarmabschnitten (2,165,287,337,404,1010,1120) und nur in der Form des ionisierten (404,1023) zweiwertigen (2,36,114,122, 158,165,206,343,400,404,413,418,428,867,889,955,1013,1110) Eisens. Da der Großteil des Nahrungseisens in der dreiwertigen Form vorliegt, muß dieses zunächst zur zweiwertigen Form

reduziert werden (91,165,337,532,1110). Das dann erhaltene zweiwertige Eisen wird bis zur endgültigen Resorption vor erneuter Oxydation geschützt (1120). Die Aufgaben der Reduktion und des Oxydationsschutzes, die nicht scharf voneinander abtrennbar sind, werden durch eine ganze Anzahl von Substanzen erfüllt, von denen einige näher bekannt sind. Am bedeutensten ist unter normalen Bedingungen die Reduktionswirkung der freien Salzsäure des Magens (165,337,402,404,556,607,867,942,1030,1140). Ihre auf diese Weise resorptionsfördernde Wirkung ist aber nicht als *conditio sine qua non* aufzufassen (165,404,553,942). Dies bedeutet, daß die Resorption des Eisens auch bei völliger Achylie vonstatten geht, wenn auch erschwert (402,404,556). Teilweise kann die Salzsäure-Wirkung des Magensaftes durch Substanzen ersetzt oder erweitert werden, die in der Nahrung selbst enthalten sind. Vor allem Ascorbinsäure (Vitamin C) (158,165,206,302,337,403,404,563,706,746,747,895,1012,1013,1052,1120,1140) und Cystein (1013,1140) stellen resorptionsfördernde Nahrungsbestandteile dar. Neben Cystein wirken aber auch alle Substanzen, die freie SH-Gruppen aufzuweisen haben (1013), z.B. Glutathion (165). Eine exakt nachgewiesene Eisen-Resorptionsförderung übt auch die Folsäure aus (83,313), ebenso die Folinsäure (212).

Dem ist zu entnehmen, daß ganz allgemein vitaminreiche Nahrung (218,337,404), das heißt weitgehend natürlich zusammengesetzte Nahrung, die beste Voraussetzung zur Eisenresorption bietet. Neben der Salzsäure des Magens besitzt auch die Galle (158,165,404,418,553,706,867) und der Darmsaft (158) eine Schutzwirkung für zweiwertiges Eisen, das normalerweise oberhalb pH 5 nicht stabil ist (1013), also beim Verlassen des Magens ohne Schutzstoffe wieder oxydiert würde.

Diesen Reduktions- und Schutzstoffen kommt eine rein resorptionsfördernde Wirkung zu, so daß bei ihrem Fehlen die Resorption erniedrigt oder zumindest erschwert ist. Die gegenseitige Kompensationsmöglichkeit läßt aber das isolierte Fehlen eines einzelnen derartigen Faktors nur geringfügig in Erscheinung treten. So ist beispielsweise die Eisenresorption bei Achlorhydrie, wie sie bei rund 20% aller Frauen festzustellen ist, nicht gestört (158a). Erst durch das Fehlen weiterer Fak-

toren wird die Eisenresorption vermindert.

Unabhängig davon scheint ein minimaler Calziumgehalt der Nahrung für eine normale Eisenresorption erforderlich (1030).

Bei Calzium-armer Nahrung kann trotz sonst optimaler Bedingungen nur verschwindend wenig Eisen resorbiert werden. Eine befriedigende Erklärung dieser Zusammenhänge liegt noch nicht vor. Ebensowenig ist es bis heute gelungen, das Zusammenwirken zwischen Eisenresorption und normaler Darmflora aufzuklären (965), obwohl dieses schon seit langem nachgewiesen werden konnte. So wird bei einer Antibiotica-Behandlung, die die Darmflora ausschaltet, stets eine Verminderung der Eisenresorption gefunden (965).

Vereinzelte wird darüber hinaus noch ein weiterer, bisher unbekannter Magen-Darm-Faktor angenommen (402,556). Diesem Faktor soll eine wesentliche Aufgabe bei der Resorption zukommen. Nähere Einzelheiten hierüber sind aber nicht bekannt.

Da das zweiwertige Eisen im Darm resorbiert wird, werden dort reduzierende Stoffe frei, die bis zur Resorption als Oxydationsschutz notwendig waren. Diese können nunmehr aus noch vorhandenem dreiwertigen Eisen weiter zweiwertiges Eisen reduzieren. Insofern hat die normalerweise stets vorhandene Anwesenheit von dreiwertigem Eisen in der Nahrung eine protrazierende Wirkung auf die Eisenresorption (337), soweit noch ein Eisenbedarf besteht.

Erwähnt sei noch, daß in der Nahrung auch resorptionshemmende Stoffe enthalten sein können. Insbesondere organische Säuren, soweit sie als Komplexbildner (91,165) in Frage kommen (z.B. Milchsäure, Zitronensäure) (165,404), können die Resorption stören. Daneben sind Alkalien (165), vor allem alkalische Salze und das Blei (165) Resorptionsinhibitoren von untergeordneter Bedeutung. Außerdem wirkt verständlicherweise eine zu rasche Magen-Darm-Passage resorptionserschwerend (165).

Der eigentliche Resorptionsort für das Eisen liegt im Duodenum (114,343,867,955,1013), unmittelbar unterhalb des Pylorus (867). Die übrigen Duodenalabschnitte und das obere Jejunum treten hinsichtlich der Resorptionshöhe wesentlich zurück (867). Gering ist die Eisenresorption im Magen (77) und im Colon (867). Während aber die Eisenresorption im Magen noch

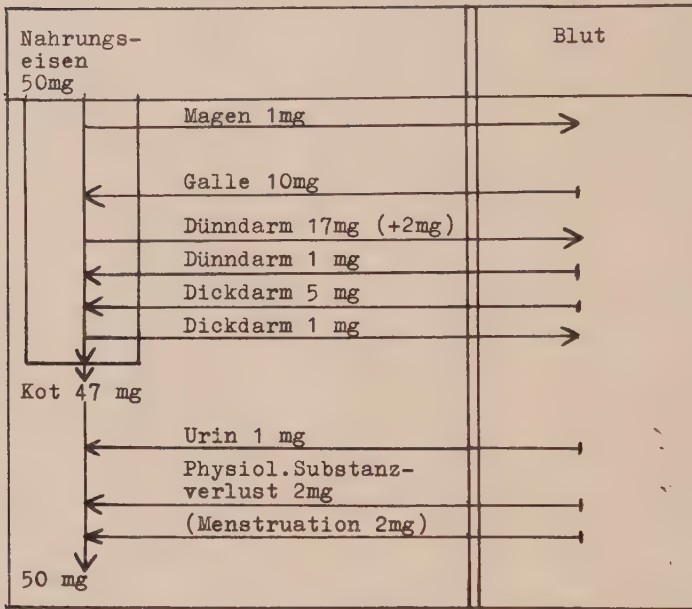
meßbar ist (77,337,1067), tritt die im Colon weit dahinter zurück und wird durch den physiologischen Eisenverlust der Dickdarmschleimhaut (insbesondere durch Zellabstoßung und Sekrete) (400,404) überwogen. Deshalb wird das Colon meist als Eisenausscheidungsorgan angesehen (418,1068). Da der Übergang der einzelnen Resorptionsorte ineinander ein fließender ist (727,867), wird die Behauptung verständlich, daß die Fähigkeit zur Eisenresorption vom Duodenum zum Colon progressiv abnimmt (1120). Andererseits haben auch die oberen Darmabschnitte Zell- und Sekretverluste aufzuweisen, so daß also streng genommen die Eisenresorption und die Eisenausscheidung durch physiologischen Verlust im Verlauf des gesamten Magen-Darm-Traktes räumlich nicht getrennt sind (727,866). Praktisch spielt aber die Dünndarm-Ausscheidung und die Dickdarm-Resorption keine Rolle. So wird beispielsweise rektal verabfolgtes Eisen praktisch nicht resorbiert (556,776).

Etwa 30% des Nahrungseisens, das im Mittel rund 50mg/Tag (165,417) beträgt, sind der Resorption zugänglich (165), also rund 15 mg. Davon wird nur die Hälfte im Durchschnitt tatsächlich resorbiert (123). Einen Überblick über die mengenmäßige Beteiligung der einzelnen Resorptions- und Ausscheidungsorte vermittelt Abbildung 16. (S. 158).

In der Darmzelle wird das resorbierte zweiwertige Eisen zunächst einmal abgelagert. Es wird zu diesem Zweck in die dreiwertige Form überführt und an Apoferritin gebunden, das dadurch zu Ferritin wird (165,400,754,927,1010,1140). Apoferritin ist ein Protein, das im Körper speziell zur Eisenlagerung aufgebaut wird. Das Ferritin in der Darm-Mucosazelle befindet sich mit zweiwertigem Eisen im chemischen Gleichgewicht (165,400). Wird nun zweiwertiges Eisen an das Blut abgegeben, so wird dieses Gleichgewicht gestört und dadurch zweiwertiges Eisen aus dem Ferritin frei (400). Dieser Vorgang dauert solange an, bis der Bedarf des Körpers gedeckt ist.

Sobald alles Apoferritin der Mucosazelle in Ferritin verwandelt ist, findet keine weitere Resorption mehr statt. (146,165,400,738,1167). Diese Tatsache bezeichnet man als Mucosablock (114,146,165,340,400,738,754,867,922,1026,1140). Da, wie schon erwähnt, eine aktive und gesteuerte Ausscheidung

Abbildung 16: Tagesbilanz der Resorption und Ausscheidung von Eisen. (Modifiziert nach Lit. 417).
Die eingeklammerten Werte beziehen sich auf die Verhältnisse bei der Frau.

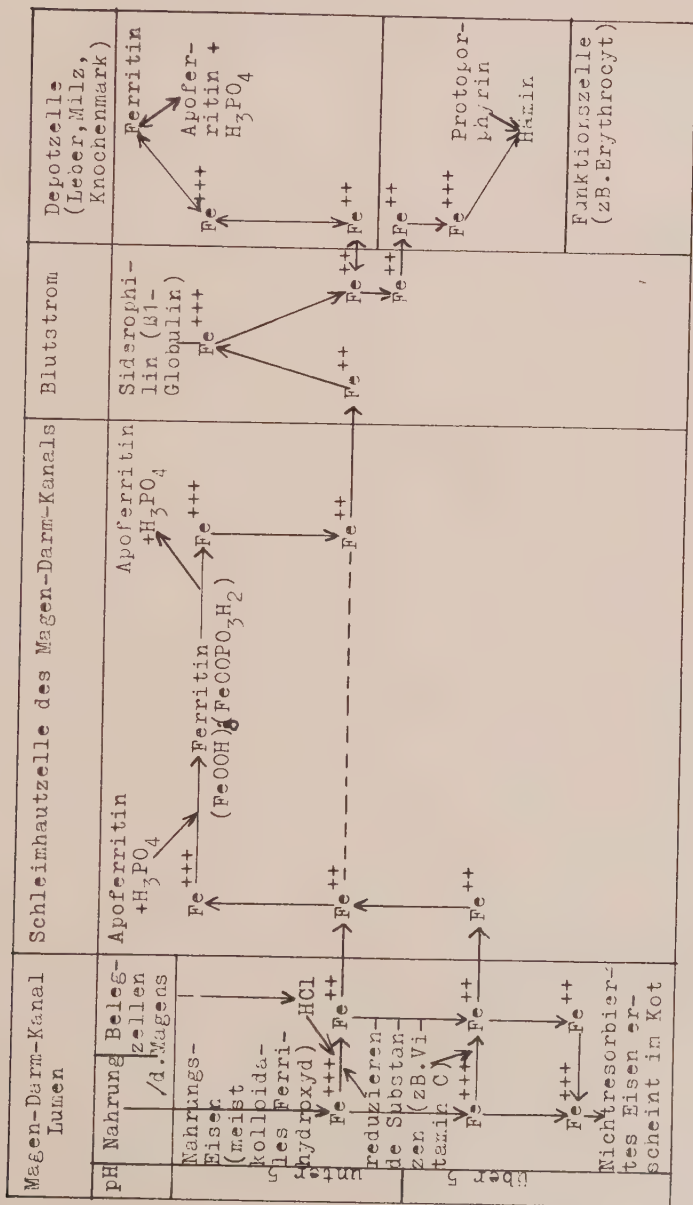


des Eisens normalerweise nicht stattfindet (148,165,600,867), wird durch diese gesteuerte Resorption eine Überschwemmung des Organismus mit Eisen verhindert (158,404). In der Abbildung 17 (S.159) wird ein Überblick über die Verhältnisse bei der Eisenresorption gegeben.

Aus dem Gesagten ergibt sich, daß bei erhöhtem Bedarf die Resorption gesteigert ist (377,404,556,754). Dies ist der Fall während des Wachstums (2,84,124,158,165,378,400,404,791,1013) und bei der Frau während der Schwangerschaft (2,46,84,124,158,378,388,398,400,404,791), besonders in der zweiten Schwangerschaftshälfte (84,206,378).

Durch den Eisenbestand des Körpers wird also die Resorption direkt gesteuert (337,388,400,406,428,706,738,1110,1140).

Abbildung 17: Eisen-Resorptionsschema (Modifiziert nach Lit. 165, 206, 343, 378, 738, 1013, 1047, 1186).



Die Resorption stellt daher einen Hauptmechanismus des Eisenhaushaltes dar (122,337,402,418,556,867,738,1047,1140). Durch den Mucosablock allein läßt sich nach Ansicht vieler Autoren die Feinregulation der Eisenaufnahme nicht vollständig erklären (867). Es wird daher ein neuro-vegetativ-hormonaler Regulationsmechanismus vermutet (867,1012), der letztlich die Resorption steuert. Die zentrale Eisenstoffwechsel-Regulation soll sich dabei im Diencephalon befinden (400). Beim erwachsenen Menschen entspricht der Bedarf dem Verlust (124,165,417); er wird normalerweise durch die Resorption gedeckt. Bei chronischen Eisenverlusten, z.B. Blutungen, ist die Eisenresorption als Ausdruck des erhöhten Bedarfes gesteigert (404). Es sei aber erwähnt, daß im Alter die Resorptionsfähigkeit nachläßt (815,816) und dadurch nicht mehr der Bedarf, sondern die Resorptionsfähigkeit an sich zum begrenzenden Faktor der Eisenresorption werden kann. Dieser Fall tritt aber nur ein bei langanhaltendem erhöhten Bedarf. Die Sättigung der Schleimhautzellen nach einer Hauptmahlzeit erfolgt normalerweise in 1 bis 2 Stunden (165). Hierbei sei erwähnt, daß eine Funktionsstörung der Magen-Darmschleimhaut auch eine Störung der Eisenresorption bedingen kann (124,165,337,402,404,556,607,706,867,942,1030,1140). Besonders häufig findet man derartige Funktionsstörungen bei Anämien (158,799). So kommt es häufig zu einem circulus vitiosus. Die Anämie verschlechtert die Resorption, durch die verschlechterte Resorption wird die Anämie verschlimmert (165). Anämien, z.B. die perniciöse Anämie (799), können so durch Resorptionsstörungen zusätzlich zu einem Eisenmangel führen, der ursprünglich nicht immer vorhanden war. Speziell bei der perniziösen Anämie kann die Eisenresorptionsfähigkeit bisweilen völlig verloren gehen.

Von der Mucosazelle wird zweiwertiges Eisen an die Blutbahn abgegeben und dort als dreiwertiges Eisen an ein spezielles Transport-Globulin gebunden. (Transferrin oder Siderophilin). Der Blutstrom bringt das Eisen an den Ort des Bedarfs oder der Deponierung. Eisen liegt also auch im Blut in der dreiwertigen Form vor (146,343,431,754,1139,1167). Aus diesem Grunde ist es verständlich, daß zweiwertiges und dreiwertiges

Eisen bei intravenöser Applikation gleichartig wirken (579, 1037, 1166).

Da die Resorption des Eisens den Eisenstoffwechsel reguliert, muß logischerweise zum Erhalt der normalen Funktion auf die Dauer gesehen die resorbierte Menge dem Gesamtverlust entsprechen (124, 165, 417). Andernfalls würde bei zu geringer Resorption ein Eisenmangel, bei zu großer dagegen ein Eisenüberschuß entstehen.

Die Verlust-Größe ergibt sich aus der Summe der einzelnen Verlustquoten. Wie schon mehrfach erwähnt, findet bei normaler Zufuhr eine aktive Ausscheidung, etwa durch Niere oder Darm, nicht statt (148, 165, 600, 867). Eine derartige aktive Ausscheidung ist nur bei parenteraler Eisenzufuhr zu beobachten (1008).

Trotzdem ist die Summe des physiologischen Eisenverlustes beachtlich. Hier von Größen zu sprechen, die praktisch zu vernachlässigen sind, dürfte der Sachlage nicht ganz gerecht werden. Die Tabelle 31 zeigt, in welchen Größen sich der Eisenverlust innerhalb eines Tages bewegt. Als Gesamtwert des Eisenverlustes ergibt sich so ein Durchschnittswert von 11,74mg/Tag. Dieser Wert entspricht dem Bedarf mit 11,28mg/Tag als Mittelwert recht gut. (Erwachsener Mann).

Tabelle 31: Eisen-Tagesverlust (69, 165, 198, 260, 274, 388, 400, 417, 424, 727, 738, 788, 814, 860, 955, 1008, 1068, 1188).

Urin	0,03 - 1,54 - 11	mg/Tag
Schweiß	0,5 - 3,5 - 6,5	
Kot	0,9 - 6,7 - 11	
Galle	0,2 - 3,9 - 10	(Werte bereits in obigen enthalten!)
Summe	1,43 - 11,74 - 28,5	

Die Ausscheidungsgrößen selbst sind dabei sehr variabel (165). Stoffwechselverhältnisse, Klima, Hauttemperatur, Lebensweise spielen u.a. eine wesentliche Rolle (165). Bedeutsam ist vor allem die Verschiebung innerhalb der einzelnen Ausscheidungsfraktionen unter Temperatureinfluß. Vergleiche hierzu die Tabelle 32 (S. 162).

Tabelle 32: Einfluß der Umgebungstemperatur auf die Eisenausscheidung (198).

Umgebungstemperatur	heiß	begegnet
Haut	37,2	13,4
Niere	0,7	2,2
Darm	62,0	84,4

Die Zahlen bedeuten % der Gesamtausscheidung.

Ebenfalls wichtig für die Ausscheidungsgröße ist der pH-Wert des Urins. Saurer Urin enthält mehr Eisen als neutraler oder alkalischer.

Bei der Ausscheidung mit dem Urin ist auch eine eventuelle Belastung maßgebend (165,1046). Während normaler Urin im Durchschnitt $0,06 \text{ mg}/100\text{cm}^3$ enthält, kann der Gehalt allein schon bei oralem Überangebot bis $0,4\text{mg}/100\text{cm}^3$ steigen (1008).

(An sich widerspricht dies der strengen Theorie von der Resorption als alleinigen Eisenstoffwechsel-Regulator. Warum wird bei Überangebot im Urin mehr ausgeschieden, da doch eine vermehrte Resorption bei normalem Bedarf angeblich nicht erfolgt?)

Bei intravenöser Belastung werden Urinwerte bis zu $0,7\text{mg}$ pro 100cm^3 nachgewiesen (1008).

Stark schwankende Angaben liegen auch auf dem Gebiet der Gallenausscheidung vor (165). Es ist sicher, daß ein Großteil des mit der Galle ausgeschiedenen Eisens vom Darm wieder zurückresorbiert wird (165,738,814). Dabei soll das von der Galle ausgeschiedene Eisen hauptsächlich als Phosphat vorliegen (77). Der Eisengehalt der Galle selbst schwankt stark, je nach dem Konzentrationszustand der Galle. Die dünnflüssige Galle enthält mehr Eisen, die dickflüssige weniger, da hier schon ein Teil zurückresorbiert wurde (814).

Im Rahmen der Ausscheidung, die vielleicht besser als Eisenverschleiß (867) zu bezeichnen ist, ist auch der Eisenverlust seitens der Haut und ihrer Anhangsgebilde durch Epithelabstoßung und Substanzdefekt zu erwähnen (165,400,404,718). Größen-

ordnungsgemäß bewegt sich der Wert dieses Eisenverlustes um 0,5 - 1 mg / Tag. Genauere Messungen hierüber liegen nicht vor. Zudem dürfte wenigstens ein Teil davon bereits in den Schweißwerten berücksichtigt sein.

Der Hauptteil des mit dem Schweiß ausgeschiedenen Eisens entfällt auf die darin enthaltenen Epithelien (198,260).

Die Schweißabsonderung selbst ist ebenfalls variabel (165,260), je nach Tätigkeit, Klima, Konstitution, Zivilisation (Kleidung). Auch ein Großteil des durch den Darm ausgeschiedenen Eisens kommt durch Desquamation des Darmepithels in den Kot (400,404). Der Eisenverlust im Rahmen der Perspiration ist noch stark umstritten (206).

Zusammenfassend darf also gesagt werden, daß die Eisenausscheidung in Form des Eisenverschleißes relativ gering ist (84,158, 165,400,404,727,754,920,1026,1047,1120) und deshalb der Eisenbedarf ebenfalls niedrig bleibt. Eine Sperre der aktiven Eisenausscheidung gibt eine weitgehende Sicherheit gegen Eisenverlust (404). Im Rahmen der Eisenverluste stellt der geschlechtsbedingte Eisenverlust der Frau eine Besonderheit dar, einmal durch die Menstruation (77,124,165,198,404,598,955,1066) und dann durch die Gravidität und Laktation (2,84,124,165,158,378, 388,398,400,404,791). Der Verlust der geschlechtsreifen Frau durch die Menstruation beträgt im Mittel 1,5mg Eisen/Tag. In der Tabelle 33 sind die Menstruationsverluste zusammengestellt.

Tabelle 33: Menstruationsverluste der geschlechtsreifen Frau (124,158,165,400,404,636,754,942,955).

Blut, ccm/Periode	6,6 -66,8-180	4,19-84,16-280,63
Hämoglobin,g/Periode	5	0,67-13,47-44,91
Eisen, mg/Periode	2,3 -39,5-150	2,24-44,99-150
Eisen, mg/Tag	0,08-1,2 -3,29	0,08-1,58 -5,36
Eisen, mg/Jahr	300	29,2-566 -1956,4

Die erste Spalte stellt die in der Literatur enthaltenen Größen dar. In der zweiten Spalte sind dann sämtliche rechnerisch ineinander verwandelte Werte enthalten. (Bei der Umrechnung von Blut- in Hämoglobinwerte wurde ein Hb-Wert von 100% = 16g Hb/100ccm Blut zugrunde gelegt. Die Serumeisenwerte wurden nicht berücksichtigt!).

Des weiteren liegt bei der Frau durch Schwangerschaft und Laktation ein gesteigerter Bedarf vor (2,46,84,124,158,165,378,388,398,400,404,791). Dabei wird die für den Aufbau des kindlichen Organismus benötigte Eisenmenge normalerweise im wesentlichen aus dem Nahrungseisen gedeckt, also durch erhöhte Resorption (46,165,206,378,870). Erst bei Resorptionsstörungen werden die mütterlichen Depots angegriffen. Im Durchschnitt benötigt eine normale Schwangerschaft zusätzlich etwa 600mg Eisen. In der Tabelle 34 ist der Eisenbedarf in der Schwangerschaft und in der Laktation aufgegliedert.

Tabelle 34: Eisenbedarf in der Schwangerschaft und während der Laktation (158,165,206,400,404,424,754,870,931).

Fet	100 - 336,66 - 700	mg Eisen
Placenta	37,2 - 59,06 - 100	"
Geburtsblutung	100 - 150 - 200	"
Gesamtbedarf	237,2 - 645,72 - 1000	"
errechneter Tagesbedarf	0,85- 2,31 - 3,57	
In der Literatur angegebener Gesamtbedarf	275 - 558,33 - 900	
Tagesbedarf	2	
Laktationsbedarf	140 - 235 - 420	
Laktations-Tagesbedarf	1	

Für die Umrechnung wurde eine Schwangerschaftsdauer von 280 Tagen zugrundegelegt. Eine Umrechnung der für den Laktationsbedarf angegebenen Größen ist nicht möglich, da die Angaben über die jeweilige Laktationsdauer fehlen.

-.-.-.-.-.-.-.-

Ein Teil des Schwangerschaftsbedarfes wird zweifelsohne durch das Einsparen des Menstruationsverlustes gedeckt werden können (165). Eine gegenseitige Aufrechnung ist aber schlecht möglich.

Einmal steigt erst gegen Ende der Schwangerschaft der Eisenbedarf des Feten merklich an. So werden erst im letzten Schwangerschaftsdrittel die fetalen Eisendepots angelegt (122,124, 165,206,274,754). Weiterhin tritt durch die Geburtsblutung am Ende der Schwangerschaft eine zusätzliche Verschiebung des Bedarfsmaximums an das Ende der Gravidität ein. Aus diesem Grunde ist während der ersten Hälfte der Schwangerschaft die Eisenabgabe geringer als der im selben Zeitraum sonst anfallende Menstruationsverlust (754). Da aber der Bedarf geringer ist, wird auch die durch den Bedarf gesteuerte Resorption geringer sein. In der zweiten Schwangerschaftshälfte übersteigt dann allmählich der fetale Bedarf die durch die fehlende Menstruation eingesparte Menge (754). Dieser zeitlich verschiedene Bedarf läßt daher eine Anrechnung der eingesparten Menge auf den Gesamtbedarf während der Gravidität nicht zu. Immerhin wird aber auch in der zweiten Schwangerschaftshälfte ein Teil des Bedarfes dadurch abgedeckt werden können. Insofern müssen die in der Literatur angegebenen Bedarfsmengen korrigiert werden. Durchschnittlich werden pro Schwangerschaft etwa 400-450 mg Eisen eingespart (165). Schätzungsweise die Hälfte davon kann als echte Einsparung dem fetalen Bedarf zugute kommen, so daß der zusätzliche Bedarf der Frau in der zweiten Schwangerschaftshälfte etwa 3mg Eisen pro Tag beträgt, während in der ersten Schwangerschaftshälfte kein zusätzlicher Bedarf auftritt (84,206,378). Ein Teil des Gesamtbedarfes, zum mindesten die durch die Geburtsblutung verlorene Menge, kann erst im Anschluß an die eigentliche Schwangerschaft wieder ergänzt werden. Deshalb ist am Ende einer Schwangerschaft damit zu rechnen, daß auch die mütterlichen Depots wenigstens vorübergehend geleert werden (20), während im Verlauf der Schwangerschaft, wie schon erwähnt, der erhöhte Bedarf durch vermehrte Resorption aus dem Nahrungseisen gedeckt wird (46,165,206,378,870). Am Rande sei noch erwähnt, daß eine nicht ins Gewicht fallende Bedarfssteigerung auch durch den zunehmenden Erythrocytengehalt des mütterlichen Blutes während der Schwangerschaft bedingt ist (425). Die Blutmauserung der Schwangeren ist dabei gegenüber der Norm um rund 25% erhöht (745).

Eine Verschiebung dieser normalen Verhältnisse ist deswegen

nicht allzuselten, weil es zu Beginn oder im Verlauf einer Schwangerschaft des öfteren zu Eisen-Resorptionsstörungen kommt (124). Im Vordergrund der Störungen steht hier das Schwangerschaftserbrechen. Unabhängig davon wird im Magen häufig durch eine Verschiebung der Säureverhältnisse die Resorption erschwert (745).

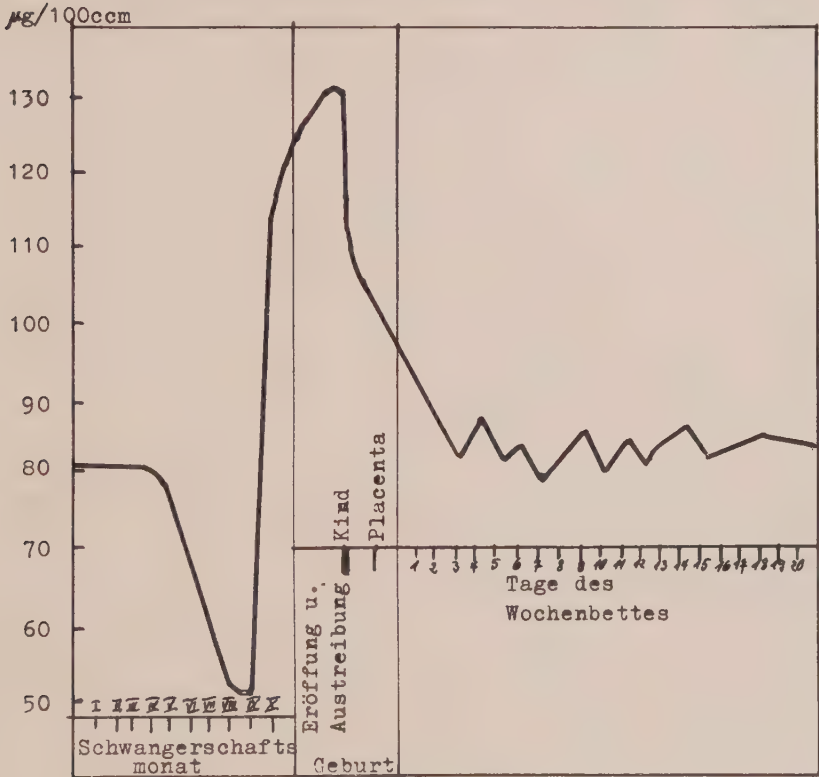
Das Eisen geht durch die Placenta auf den Fet über (111,579, 744). Der Mechanismus dieses Transportes ist vollkommen regulär und entspricht den Verhältnissen in der Darmwand (754). Eisen wird also in der zweiwertigen Form von der Placenta aufgenommen und auf dem Umweg über Ferritin an das fetale Blut weitergegeben. Nähere Einzelheiten hierüber sind aber noch nicht bekannt. In diesem Zusammenhange ist es auffallend, daß die Placenten weiblicher Früchte stets mehr Eisen enthalten als die von Knaben (198).

Als Quelle für das dem Fet zugeführte Eisen dient ausschließlich das mütterliche Serumeisen (754). Dieses unterliegt während der Schwangerschaft charakteristischen Schwankungen (867). Während der ersten 5 Monate bleibt es praktisch normal (754). Vom 6. bis zum 9. Monat erfolgt dann ein Absinken weit unter die Norm, etwa bis $50 \mu\text{g}/100\text{ccm}$ (754). Im 10. Monat tritt dann ein starker Anstieg auf, mit Werten um $120 \mu\text{g}/100\text{ccm}$ (20,148,754,931). Nach der Entbindung folgt dann eine sehr rasche Erniedrigung zur Norm (20) binnen weniger Tage. In Abbildung 18 (S.167) sind die Verhältnisse dargestellt. Während des Abfalls der Serumeisenwerte im 6.-9. Monat der Gravidität ist aber die Eisenbindungskapazität des Serums erhöht (431,738).

Aus dem unterschiedlichem Verlauf der Serumeisenkurve während der Schwangerschaft erklärt sich auch die Beobachtung, daß in der Literatur häufig gegensätzliche Meinungen über den Serumeisenspiegel der Schwangeren zu finden sind. Die einen bezeichnen ihn als erniedrigt (431,511,1055), andere als erhöht (2,20,404,704). Da aber die meisten Verfasser keine genaueren Angaben über den Zeitpunkt ihrer Eisenbestimmungen machen, scheinen sich die Angaben zu widersprechen.

Zum erhöhten Bedarf, der durch die Laktation bedingt ist, sei erwähnt, daß dieser in den späteren Laktationsmonaten gerin-

Abbildung 18: Serumeisen-Kurve während der Schwangerschaft, der Geburt und des Wochenbettes. (Modifiziert nach Lit. 20).



ger ist, da in der Regel der Eisengehalt der Muttermilch etwa ab der Mitte der Laktationszeit (889), also spätestens nach 3 bis 4 Monaten, abnimmt.

In der Muttermilch ist das Eisen etwa zur Hälfte an MilCHFett adsorbiert (476), der Rest an Eiweiß gebunden (476), u.a. auch an Globulin (476). Am Rande sei erwähnt, daß auch im Hühnerei eine eisenhaltige Substanz gefunden wurde, das Ovovitellin. Die Tabelle 35 und die Abbildung 19 geben Aufschluß über den Eisengehalt einzelner Organe im Verlauf des fetalen und kindlichen Lebens. (S. 168 f.).

Tabelle 35: Eisengehalt verschiedener Organe im fetalen und kindlichen Leben (157,165,198,274,431,466,494,561, 727,791,862,865,867,870,955,958,1113).

Fet	Altersangabe (in Monaten)								ohne	Mit- tel
	3	4	5	6	7	8	9	10		
Körper	4,68	5,16	4,41	5,26	5,5	6,84		8,95		5,83
Leber		26,2	19,8	38,5	49,9	21,5	63,7	125	60	49,2
Niere								16,2		
Milz									88	
Knochen				90,3	86	80	79	75,5		81,25
Kleinhirn				51,5						
Herz				32,7						
Serum							0,1	0,1		

Kind	Altersangabe								Mittel- wert
	Neu- geb.	1.Wo- che	1.Mo- nat	Säug- ling	Jahre		8-15	16-17	
					1-4	5-7			
Körper	8								
" ,total	267,1								
Leber	33	32,6	61,4	100,9	14,75	16,3		26,7	70,8
Niere	7,2	6,2	10,4		4,5			3,3	6,3
Milz	103			22	15,5				46,8
Knochen				12					
Gehirn					6				
Herz	40				7,75				24
Lunge					7,75				
Magen					7,55				
Neb.niere					6				
Darm					5,9				
Lymphdr.					5,9				
Thymus					5,9				
Pankreas					5,7				
Schilddr.					5				
Muskel					5				
Hoden					5				
Uterus	•				4,9				
Hypophyse					4,25				
Harnblase					4,25				
Haut					4				

Tabelle 35: (Fortsetzung)

Kind	Altersangabe								Mittelwert
	Neugeb.	1. Woche	1. Monat	Säugling	1-4 Jahre	5-7 Jahre	8-15 Jahre	16-17 Jahre	
Blut					49,7				
Serum	0,161			0,085	0,09		0,1		0,109
Mekonium	610								

Die Zahlenwerte bedeuten mg/100g bzw. mg/100ccm. Die Totalmenge im kindlichen Körper bedeutet mg. Der Serumwert beim Säugling bezieht sich auf Muttermilchernährung.

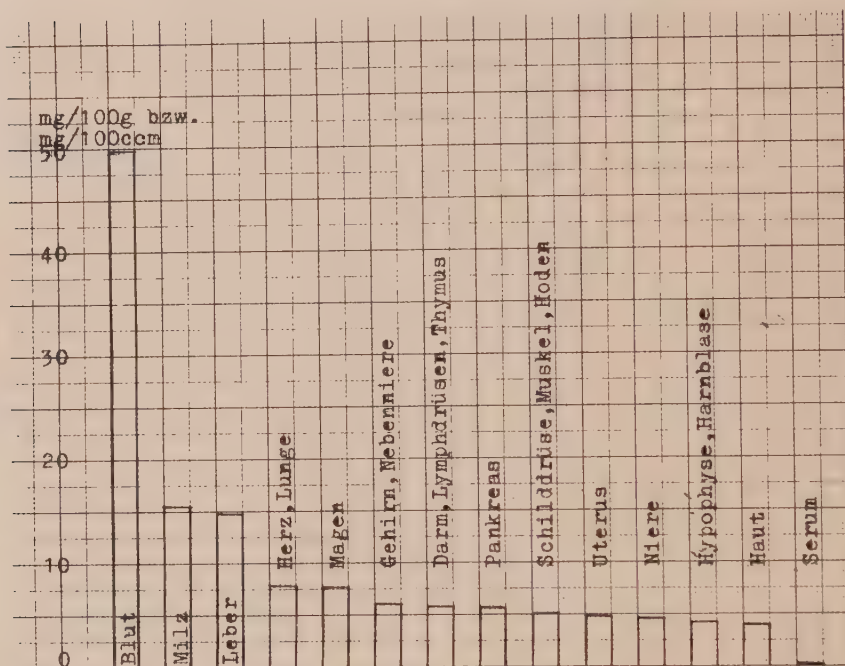
(Bei Kuhmilchernährung beträgt er nur 0,05 mg/100ccm). (431)

Eine besondere Bedeutung kommt den Eisendepots des Neugeborenen zu. Sie werden erst in den letzten Fetalmonaten aufgefüllt (122,124,165,206,274,754). Neben den eigentlichen Depots, vorwiegend Leber (122,206,274,430,561,610,1020) und Milz (206,430,561), die beim Neugeborenen besonders Eisenreich sind, fällt eine beträchtliche Steigerung des Erythrocyten- und des Hämoglobingehaltes ins Gewicht (206,430,870). So sind trotz der stark gefüllten Depots 62% des Körpereisens beim Neugeborenen als Hämoglobineisen vorhanden (870).

In den ersten Lebenstagen setzt ein starker Hämoglobinabbau ein (38,865). Ebenso ist unmittelbar nach der Geburt ein Absinken des Serumeisens zu beobachten (165,867). Dieser initiale Serumeisensturz (148,158,404,862,867) steigt nach wenigen Tagen wieder zur normalen Säuglingshöhe an (158). Dabei ist die Serumbindungskapazität ebenso wie in der nun folgenden Säuglingsperiode erniedrigt (431). Erst gegen Ende des zweiten Lebensjahres (165,404) erreicht das Serumeisen beim Kind die Erwachsenenennorm mit rund 100 μ g/100ccm (165,862).

Der Icterus neonatorum hat seine Ursache in dem anschließend an die Geburt verstärkten Hämoglobinabbau (38). Unter dem Einfluß des Geburtsvorganges selbst erfolgt kein verstärkter Eisenübertritt von der Mutter auf das Kind (38), wie man lange Zeit glaubte. Die Depots des Neugeborenen dienen vornehmlich zur Kompensation der relativ eisenarmen Milchernährung

Abbildung 19: Mittlerer Organeisengehalt bei Kindern von 1 - 4 Jahren. (Nach Lit. 511 modifiziert)



des Säuglings (2,122). Normal gefüllte Depots reichen dabei für 6 Monate aus (124,158,206). Deshalb bedarf ein natürlich ernährter Säugling keiner Eisenprophylaxe (22). Die physiologisch auftretende Anämie des Neugeborenen, die etwa von der 1. bis zur 6. Lebenswoche anhält, ist nicht durch Eisen beeinflussbar, da sie ja keinem Eisenmangel entspringt (124). Andere Verhältnisse liegen allerdings dann vor, wenn der Neugeborene keine ausreichenden Depots mitbringt. Dies ist stets der Fall bei Frühgeburten (124,165), da ja die kindlichen Depots erst am Ende der Schwangerschaft angelegt werden (122, 124,165,206,274,754). Ebenso ist bei Kindern mit Geburt-Untergewicht (124,165) und bei Mehrlingsgeburten (124,165) meistens eine geringere Eisenreserve vorhanden. Von Bedeutung ist dabei auch ein Eisenmangel der Mutter v. a. B. Eisenangelanämie als

Folge einer Gastritis (124,165,337,402,404,556,607,706,867,942,1030,1140) (Resorptionsverschlechterung) oder ein Absinken des Serumeisenspiegels der Mutter, z.B. als Folge eines Infektes (124,165), wobei besonders die letzten Schwangerschaftsmonate ausschlaggebend sind.

Beim Säugling selbst kann einmal durch das Fehlen der Muttermilch (Kuhmilch ist wesentlich eisenärmer (20,22,124,165,214,388,466,496,865)), dann durch Verdauungskrankheiten (z.B. Diarrhoe oder Achlorhydrie als Ursachen einer verschlechterten Resorption)(124) ein vorzeitiger Eisenmangel auftreten. Hierbei werden die mitgebrachten Eisendepots früher aufgebraucht. In all diesen Fällen ist eine Eisenprophylaxe sinnvoll.

Nach Ausschöpfung der Depots ergibt sich also normalerweise am Ende der Säuglingsperiode der Zustand eines relativen Eisenmangels oder besser gesagt eines Eisenminimums (2,198,206). Da dieses Minimum auch beim Tier stets mit dem Ende der Säugetierzeit zusammenfällt, wird vermutet, daß der Eisentieftand beim Tier die Ursache für den Übergang von der Milch- zur Vollnahrung darstellt (2).

Schon mehrfach wurde erwähnt, daß die Leber des Neugeborenen einen hohen Eisengehalt aufweist (122,206,274,430,561,610,1020), der im wesentlichen in den letzten Schwangerschaftsmonaten zustande kommt (122,124,165,206,274,754). Von einigen Schwankungen abgesehen, insbesondere einem stark herabgesetzten Gehalt am Ende der Säuglingsperiode (2,198,206), nimmt die Eisenkonzentration der Leber von der Geburt an kontinuierlich ab und zwar bis zum 45. Lebensjahr (1020). Während des fetalen Wachstums selbst nimmt zwar der absolute Eisengehalt der Leber ständig zu, von den letzten Monaten abgesehen (Schaffung der Depots) ist aber der relative Gehalt in der wasser- und fettfreien Lebersubstanz während des fetalen Wachstums praktisch unverändert (198,494). Auch die Knochen zeigen während des Wachstums keine progressiven Änderungen der Eisenkonzentration (494). Das Gehirn des Neugeborenen erweist sich als sehr eisenarm (889,1061). Die Konzentration steigt dann ab der Geburt allmählich an (889), um zur Zeit der Pubertät die normale Erwachsenenkonzentration zu erreichen(889).

Ab der Pubertät ist die Eisenkonzentration im Gehirn praktisch konstant (889). Dabei kann im Erwachsenen-Gehirn eine regelmäßige Verteilung des Eisens beobachtet werden. Diese gesetzmäßige Verteilung, die auch bei anderen Elementen gefunden werden konnte, führte zu dem Begriff der chemischen Topographie. (Vergleiche allgemeiner Teil, S. 36 ff.).

Im Gehirn findet sich das Eisen auffallend angereichert im Corpus striatum (198,1061), im Pallidum (77,198,274,1061,1064), in der Substantia nigra (77,198,274,874,1061,1064) und im Nucleus ruber (77,274). Die Substantia nigra (Nucleus niger) weist dabei den höchsten Eisengehalt auf. Im Gehirn ist das Eisen nur zum geringsten Teil an Pigmente gebunden (1064). Insgesamt enthalten die Teile des extrapyramidalen motorischen Systems etwa doppelt soviel Eisen wie das Stirnhirn (889). In diesem Zusammenhang sei darauf hingewiesen daß bei der Paralyse regelmäßig eine Eisenspeicherung im Gehirn auftritt (404,1061). Eine Ursache für diesen erhöhten Gehalt ist bisher noch unbekannt (404).

Das Liquoreisen weist keine Alters- und nur undeutliche Geschlechtsunterschiede auf (78). Ähnlich dem Serum-Eisen ist es an ein Globulin gebunden (476,478). Pathologisch findet sich eine Erniedrigung des Liquor-Eisen-Gehaltes bei Epilepsie und Lues (78). Im Zusammenhang mit der Beobachtung, daß die Liquor-Eisen-Werte stark schwanken (1166), findet sich die Hypothese, daß ein verminderter Liquor-Eisen-Gehalt einem vermehrten Stoffwechsel des Gehirnes entspricht und umgekehrt (433). Die Schwankungen im Liquor-Eisen-Gehalt erweisen sich dabei unabhängig von den Schwankungen des Serum-Eisens (1066). Ebenfalls an Globulin gebunden ist das Eisen im Ascites, im Nephroseurin und im Pleuraexsudat (476,478).

Nicht nur während der fetalen und der kindlichen Entwicklung zeigt sich eine jeweils altersgemäße Besonderheit des Eisenstoffwechsels. Auch im Alter treten gesetzmäßige Veränderungen auf im Vergleich zum Erwachsenen von 20-40 Jahren. Im allgemeinen stehen diese altersgemäßen Umwandlungen im Zeichen der Metamorphose des Bau- und Reservestoffes Eisen zum Schlackenstoff (815).

Das Depoteisen nimmt mit steigendem Alter zu (815). Dies gilt

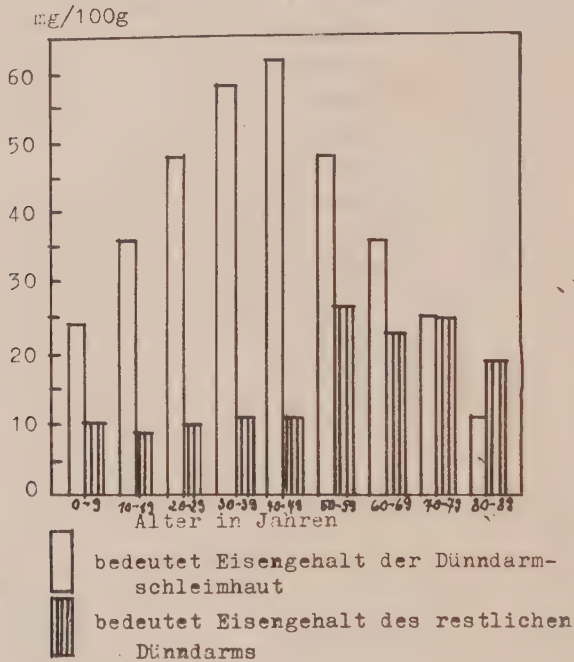
vor allem für die Leber (869), aber auch für Oesophagus (816), Magen (816), Ileum (816) und Colon (816). Der Gehalt der Milz dagegen steigt nicht oder wenigstens nicht in dem Maße an, wie der der übrigen Depotorgane (869). Interessant ist auch das Verhalten des Duodenums und des oberen Jejunums. Hier zeigen nämlich die der Eisenresorption funktionell nahestehende Darmabschnitte ein charakteristisches Absinken des Eisengehaltes im Rahmen der Alterung (816). Die Abbildung 20 (S. 174) zeigt, daß im Eisengehalt der Dünndarmschleimhaut ein deutlicher Gipfel im 3. und 4. Lebensjahrzehnt zu beobachten ist (816). Hand in Hand mit der Verringerung des Eisengehaltes der Dünndarmschleimhaut geht ein Nachlassen der Resorptionsfähigkeit, so daß es im hohem Alter zu einer ausgesprochenen Resorptionshemmung kommen kann (815,816). Diese dürfte mit eine der Hauptursachen der gelegentlich zu beobachtenden Alterssideropenie sein.

Der Gipfel der Altersverteilung der übrigen Organe liegt etwa bei 60 Jahren (819). Von diesem Alter ab findet normalerweise keine Steigerung der Depot-Eisen-Mengen mehr statt. Nunmehr ist ein leichter Rückgang oder ein Stillstand der Werte zu beobachten.

Der Körper weist für Eisen ein nicht geringes Speicherungsvermögen auf (77,404,422,610,866). Dabei ist die Leber als das wichtigste Organ im Eisenstoffwechsel überhaupt (165,400,404,417,1167), auch das wichtigste Depotorgan (2,77,158,165,404,754,815,1110). Sie ist das absolut eisenreichste Organ des Körpers (2,36,511,610,777,867,970,1126). Die Milz kann aber die Leber im relativen Eisengehalt übertreffen (36,610,867,970).

2/3 des Depoteisens sind in Leber, Milz und Knochenmark verankert (158,404,600,1110). Der Rest verteilt sich auf den übrigen Körper; vor allem können noch Niere (158,206,404), Nebenniere (198), Lunge (158) und Pankreas (158) Eisen speichern. Diese Eigenschaft offenbart sich insbesondere bei parenteraler Eisenzufuhr (198,425), oder bei verstärktem Blutzerfall (404). Dabei darf nicht übersehen werden, daß auch das im Hämoglobin verankerte Eisen als Reserve-Eisen zu betrachten ist, da dieses beim Hämoglobinabbau wieder zur Verfügung steht (2). Eben-

Abbildung 20: Altersgemäßer Eisengehalt des Dünndarms
(Nach Lit. 816).



so liegt in der Galle ein Eisenanteil fest, der auf dem Wege der Wiederresorption verfügbar ist.

Während die Leber als Depot und Umschlagplatz eine Rolle spielt, liegt die Bedeutung der Milz neben der Depotwirkung (2,36,77,165,206,404,511,600,754,815,1110,1126) in der Auffangung des durch die Hämolyse freiwerdenden Eisens (165). Würde das durch den Hämoglobinzzerfall freiwerdende Eisen (65) nicht wiederverwendet, betrüge der Tagesbedarf des Erwachsenen 95 mg Eisen (2).

Das Depoteisen ist im Körper an dasselbe Apoferritin gebunden, das auch bei der Resorption eine wesentliche Rolle spielt(400).

Die Leber enthält im Durchschnitt beim Mann 397, bei der Frau 224mg Eisen (165,869). Milz und Leber zusammen enthalten beim Mann durchschnittlich 499, bei der Frau 275mg Eisen (869). Vereinzelt werden für den Eisengehalt der beiden letztgenannten Organe Werte bis zu 1000mg angegeben (404). Die Ursachen für die niedrigeren Depoteisenmengen bei der Frau dürften wohl in dem stärkeren Eisenverlust des weiblichen Geschlechtes zu sehen sein. Dies leuchtet ohne weiteres ein, wenn man sich überlegt, daß das Knochenmark der größte Eisenkonsument des Körpers ist (165,388,1126), der das Eisen vor allem zur Häoglobinsynthese verwendet.

Auffallend ist, daß die Fettleber wesentlich weniger Eisen enthält als normal (156). Bei vermehrtem Eisengehalt der Leber kommt es andererseits zu keiner Verfettung (156). Die gelegentlich zu beobachtende Einlagerung von Eisenstaub in die Lunge ist in der Regel harmlos (1185). Dabei schwankt ganz allgemein der Eisengehalt der Lunge sehr stark, je nach dem augenblicklichen Funktionszustand des Organes (198). Die Stauungslunge enthält beispielsweise bis 160mg Eisen /100g Frischsubstanz (198), während bei der Bronchopneumonie die Lunge fast eisenfrei ist (198).

Auch die Nieren weisen einen wechselnden Eisengehalt auf. Insbesondere bei Anämien ist der Eisengehalt der Nieren stark herabgesetzt (198). Der Eisengehalt der Zähne ist bei Anämien ebenfalls herabgesetzt (198). Im Zahn wurde ein noch nicht näher charakterisiertes Eisenproteid gefunden (611), das nicht mit einem der bereits bekannten Eisenproteide identisch ist. Auffallenderweise liegt der Eisengehalt des Schmelzes stets höher als der des Dentins (611). Im Apatit der Zahnschubstanz kann Eisen an die Stelle von Calcium treten, ohne die Apatitform zu zerstören (611).

Im Muskel liegt das Eisen hauptsächlich in Form des Myoglobins vor (198,871). Dabei kann das Gesamteisen des Muskels nach einem längeren Training merklich gesteigert werden (198).

Auch im Lymphknoten kann Eisen abgelagert werden, aber nur unter pathologischen Bedingungen (84,1087).

Die Splenektomie beeinflußt die normalen Eisenstoffwechselverhältnisse nicht (795). Insbesondere werden Serumeisenspie-

gel (795), Blut-Hämoglobingehalt (795), Lebereisenkonzentration etc. nicht geändert. Der Erythrocyt ist wegen seines Hämoglobingehaltes die eisenreichste Zelle des Körpers (403). In den Haaren findet sich ebenfalls ein hoher Eisengehalt (867). Der Eisengehalt brauner Haare ist dabei stets größer als der von schwarzen, dieser wiederum ist meist höher als der von blonden (791). Der Farbstoff der roten Haare ist ein eisenhaltiges Pigment, das Trichosiderin (2). In der Haut finden sich stets schwarze, schwer lösliche Farbstoffe, die Melanine (400,791); sie enthalten immer Spuren von Eisen (791), ohne daß nähere Einzelheiten darüber bekannt wären.

Im Mittelstück von Spermatozoen ist wesentlich mehr Eisen enthalten als im Schwanz- und im Kopfteil (1181). Dabei sind rund 60% des Spermatozoen-Eisens als Nicht-Hämin-Eisen vorhanden (1181). Ähnlich dem Eisengehalt der Dünndarmmucosa nehmen auch die Serum-Eisen-Werte im Alter ab (815,1188). In der Tabelle 36 sind die in der Literatur enthaltenen Werte des Depot- und Serumeisens für verschiedene Altersstufen zusammengestellt.

Tabelle 36: Depot- und Serumeisen in verschiedenen Altersstufen (Nach Lit. 815).

Alter in Jahren	Mann		Frau	
	Depot	Serum	Depot	Serum
10 - 19	269	104	169	105
20 - 29	465	122	213	96
30 - 39	415	118	203	103
40 - 49	458	115	253	110
50 - 59	564	98	390	95
60 - 69	650	86	392	88
70 - 79		79		69

Die Depotwerte bedeuten mg, die Serumwerte $\mu\text{g}/100\text{ccm}$.

--- --

Im Alter werden auch die Geschlechtsdifferenzen im Serumeisenspiegel verwischt (815), dergestalt, daß sich die Werte der Männer denen der Frauen nähern (815). Die Geschlechtsdifferenz im Depoteisen dagegen bleibt auch im Alter gewahrt (815).

Die Geschlechtsdifferenzen im Eisenstoffwechsel und im Eisengehalt treten mit Beginn der Pubertät auf (20,165,198,404,869,942,1066). Dieser Zeitpunkt entspricht bei Frauen in der Norm der Menarche (413).

Das Wesen der Geschlechtsdifferenz besteht darin, daß die Frauen nach Eintritt der Geschlechtsreife in allen Organen weniger Eisen enthalten, als die gleichaltrigen Männer (754). Diese Differenzen sind auch im Erythrocytengehalt des Blutes (942) und im Hämoglobingehalt der Erythrocyten (942) feststellbar. Am ausgeprägtesten ist diese Geschlechtsdifferenz neben den Erythrocyten- und Hämoglobinwerten im Depoteisen (815), vorwiegend im Lebereisen (198) und dann im Serumeisenspiegel, der bei Frauen einen charakteristischen niedrigeren Wert aufweist (2,77,122,146,158,165,259,275,404,413,442,511,636,738,803,815,867,920,942,970,1025,1026,1042,1066,1126). Dabei ist zu bemerken, daß die Streubreite der Gewebeeisenkonzentration bei Männern allgemein breiter ist, als bei Frauen (738). Die Werte für das Lebereisen des Mannes werden im Durchschnitt mit 23mg/100g Frischsubstanz angegeben, die der Frau mit 9mg/100g Frischsubstanz (198).

Die charakteristische Serumeisen-Geschlechtsdifferenz tritt in Erscheinung durch Erhöhung des Serumeisens beim Mann mit einsetzender Pubertät (165). Der Unterschied beträgt etwa 10 - 15 % (754). Die Durchschnittswerte beim Mann liegen bei 120 μ g/100ccm, die der Frau bei 95 μ g/100ccm (2,77,122,146,158,165,259,275,413,442,511,636,738,803,867,920,942,970,1025,1026,1042,1066,1126). Die Serumeisendifferenz dauert bis einige Jahre nach dem Klimakterium (158,404,413,942,1066). Danach tritt, wie schon erwähnt wurde, durch Senkung des Serumeisens beim Manne eine Verwischung ein (815).

Als Ursache der Geschlechtsdifferenz im allgemeinen, als deren Ausdruck meist der Serumeisenspiegel gewertet wird, steht der erhöhte Bedarf und Umsatz bei der Frau infolge der Menstruation im Vordergrund (77,124,165,198,404,598,955,1066). Im Sinne dieser Erklärung darf auch die Tatsache gewertet werden, daß bei jungen Männern, die regelmäßig Blut spenden, ebenfalls eine Erniedrigung des Serumeisens bis auf 80 μ g/100ccm festgestellt werden kann (942).

Andrerseits aber sind Untersuchungsergebnisse bekannt, die die Geschlechtsdifferenz im Eisengehalt nicht allein durch den Menstruationsverlust der Frau erklären lassen (754). So kommt es nach Uterusexstirpation zu keiner Änderung, trotzdem nun der regelmäßige, geschlechtsbedingte Menstruationsverlust wegfällt (754). Deshalb neigt man heute dazu, die Serumeisenerwerte als Ausdruck einer hormonellen Steuerung zu betrachten (404,1186), ohne daß hierüber nähere Einzelheiten bekannt wären. Das Serumeisen stellt die Transportform des Eisens im Körper dar (124,165,324,343,378,404,413,430,431,600,738,754,866,867,1138,1186). Mit seiner Hilfe wird das Eisen vom Depot oder vom Resorptionsort an den Ort des Bedarfes gebracht (404,413,165). Umgekehrt wird überschüssiges Eisen im Serum zu den Depots transportiert (404).

Das Serumeisen wird so zur Zentralstelle des Eisenstoffwechsels. Das Eisen liegt im Serum in dreiwertiger Form vor (146,343,431,754,1139,1167). Es ist dabei an ein spezifisches Transportprotein (404,1138,1186), ein Pseudoglobulin (2,343,378,431,1047) gebunden, dessen Molekulargewicht ca. 90000 (146,165,324,343,738,754,1139,1167,1186) beträgt. Innerhalb der Serum-Eiweiß-Fractionen wandert es mit der β_1 -Globulin-Fraktion (2,146,158,165,343,425,478,476,754,738,818,867,1138,1139,1166,1167), von der es etwa 20% beträgt (146). Dies entspricht etwa 3% des gesamten Serum-Eiweißes (146,165,425,1138,1139), oder einer Konzentration von rund 250mg/ccm Serum (1138).

Dieses spezifische Eisentransportprotein, das allgemein Transferrin (146,754,867,1055,1138,1167) oder auch Siderophilin (114,324,343,400,818,867,1138,1167,1186) genannt wird, ist Kohlehydrat-haltig (146) und Lipoid-frei (146). Es kann je Molekül zwei Atome Eisen binden (146,165,343,1139), dies entspricht 0,12% Eisen (324,1139). Im Transferrin ist das Eisen als Ferrihydroxydphosphat angelagert. $(\text{FeOOH})_8 \cdot (\text{FeOPO}_3\text{H}_2)$ (1167). Die Stabilität des Eisen- β_1 Globulins ist abhängig von einem pH-Wert von 7,25 - 7,55 (1139); außerhalb dieser Wasserstoffionenkonzentration dissoziiert es schnell (1139). Transferrin ist im eisenfreien Zustand farblos (1139); bei zunehmendem Eisengehalt rosa bis lachsrot (1139). Es entspricht dem Iron Binding Protein der amerikanischen Literatur (754,1138).

In der Cohnschen Einteilung gehört es zur Fraktion IV,7 (738, 818). Bei Überzufuhr, z.B. durch intravenöse Injektion von Eisen, erfolgt eine Anlagerung auch an andere Eiweiße (608,1166), jedoch nie an Albumin (1166), sobald die Bindungskapazität des Transferrins aufgebraucht ist. Die ursprünglich angenommene Bindung des Serumeisens an Albumin (158,867) hat sich als irrig herausgestellt (867,1166).

Den Erythrocyten kommt praktisch keine Bindungskapazität zu (600). Auch die früher vielfach behauptete Transportierung von Eisen durch die Leukocyten (2) spielt zumindest innerhalb des Blutes und des normalen Eisenstoffwechsels keine Rolle.

Die Serum-Bindungs- und Transportfähigkeit ist also abhängig von der verfügbaren Menge des Transferrins, wenn man von der Anlagerung an andere Eiweiße absieht, die ja nur bei Eisen-Überzufuhr eintritt.

In der Norm wird nur ein Teil der Eisenbindungskapazität ausgenutzt (165,400,600,738,754). Im Durchschnitt beträgt die gesamte Bindungskapazität des Transferrins $310 \mu\text{g}/100\text{ccm}$ (146, 165,425,431,476,738,754,867,1026). Davon wird normal nur ein Drittel zur Eisenbindung herangezogen (431). Die Abbildung 21 zeigt die Zusammenhänge im einzelnen. Dabei besteht ein Gleichgewicht der Eisenionen zum gebundenen Eisen (754) gemäß der Konzentrationsgleichung

$$\frac{(\text{Fe-Transferrin})}{(\text{Fe-freies Transferrin})} = k \cdot (\text{Fe}^{++/+++}) \quad (754).$$

Abbildung 21: Serum-Eisen-Bindungskapazität.
(165,600,738,754)

Lose gebundenes (labiles) Eisen	Dem Serum zugesetztes Eisen		
Fest gebundenes (stabiles) Eisen		} latente }	} Eisenbindungs- kapazität des Serums }
	Serumeisen		
			→ Sättigungsgrenze

Sowohl der Serumeisengehalt wie auch die Serumbindungskapazität zeigen normale Grenzen. Beide unterliegen jedoch charakteristischen Schwankungen, ohne daß eine Parallelität zwischen beiden festgestellt werden könnte. So ist die Bindungskapazität erhöht bei der Schwangeren am Ende der Gravidität (431, 738), im Eisenmangel (431) (Eisenmangelernährung), bei Blutungen (738) und bei hypochromen Anämien (738), sowie bei der akuten Hepatitis. Eine Erniedrigung der Bindungskapazität findet sich beim Neugeborenen und Säugling (431), sowie bei der Frau im Anschluß an eine Entbindung (431), ferner bei der unbehandelten perniziösen Anämie (738), im Infekt (738), bei Fieber (1055) und bei der Hämochromatose (476, 738). Bei der letztgenannten Erkrankung liegt die Bindungskapazität bei rund $40 \mu\text{g}/100\text{ccm}$ (476). Die Eisenbindungskapazität in allen anderen Körperflüssigkeiten ist geringer als die des Serums (476). Die Nierenschwelle für die Eisenausscheidung ist individuell verschieden und entspricht in etwa mit ungefähr $250 \mu\text{g}/100\text{ccm}$ bis $300 \mu\text{g}/100\text{ccm}$ Serum der normalen Serumbindungskapazität (165).

Wie schon erwähnt, laufen Serumeisengehalt und Serumbindungskapazität nicht parallel. Am auffälligsten erscheint diese Beobachtung bei der Geschlechtsdifferenz des Serumeisens. Während das Serumeisen bei der Frau niedriger ist als beim Mann, zeigt die Frau im Serum eine höhere Bindungskapazität (146, 754).

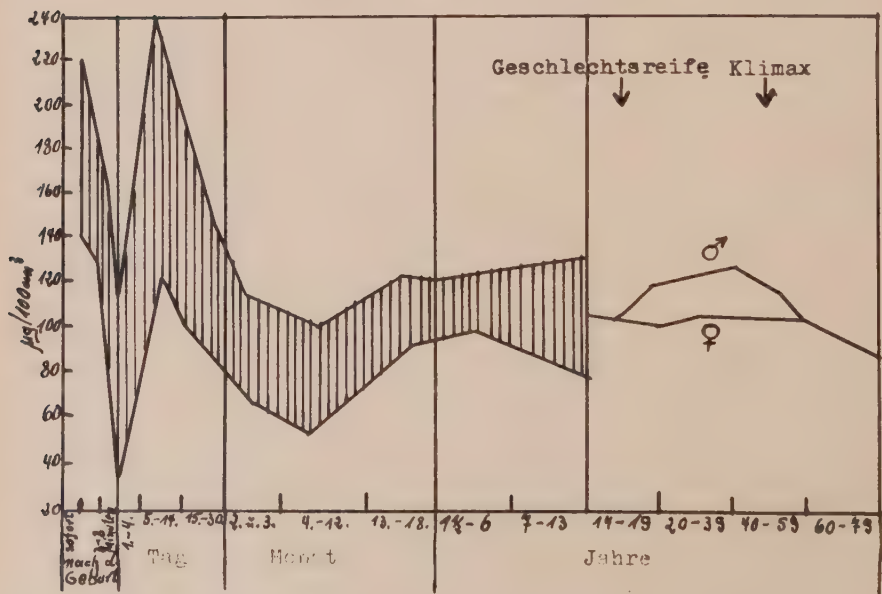
Der Serumeisenspiegel unterliegt charakteristischen Schwankungen. Zunächst einmal treten Tagesschwankungen auf, die innerhalb eines Tagesablaufes einen Rhythmus erkennen lassen, wie die Abbildung 22 zeigt (S. 181).

Die höchsten Werte sind dabei morgens zu beobachten, es folgt ein Abfall bis 16 Uhr, dann ein langsamerer weiterer Abfall bis gegen 24 Uhr, dem ein rascher Anstieg zum Ausgangswert folgt (146, 449, 817). Die Differenz zwischen Höchst- und Niedrigst-Wert der Tagesschwankungen beträgt normal 20-40% der Höchstwerte (143, 146, 169, 449). Mit zunehmendem Alter werden die Amplituden der Tagesschwankungen geringer (815, 817). Auch bei Kindern sind die Tagesschwankungen geringer als beim Erwachsenen (817). Hinsichtlich der Tagesschwankungen konnte

im Verlaufe einer Woche bei Männern eine durchschnittliche Differenz von $94,5 \mu\text{g}/100\text{ccm}$, bei Frauen von $83,5 \mu\text{g}/100\text{ccm}$ festgestellt (449). Nach anderen Untersuchungen beträgt die Variationsbreite bei der Frau normal $60 - 155 \mu\text{g}/100\text{ccm}$ innerhalb eines Monats (169).

Die normalerweise zu beobachtenden Schwankungen lassen es verständlich erscheinen, wenn verschiedene Untersucher zu häufig recht unterschiedlichen Ergebnissen hinsichtlich des normalen Serumeisenspiegels gelangen. Noch komplizierter wird aber die Festsetzung einer Norm durch die Tatsache, daß sich das Serum-eisen in seiner Höhe altersabhängig verhält. Den Konzentrationsverlauf des normalen Serumeisens innerhalb der einzelnen Lebensalter zeigt Abbildung 23. Die Abhängigkeit der Intertagesschwankungen vom Alter wurde bereits in Abbildung 22 (S. 181) dargestellt.

Abbildung 23: Serumeisenspiegel und Lebensalter. Die schraffierte Fläche im linken Teil bedeutet den Normbereich, die Linien im rechten Teil bedeuten Durchschnittswerte. (Modifiziert nach Lit. 20, 150, 404, 818, 867).



des Neugeborenen) (148,158,165,404,862,867), dann bis zur Pubertät auf die Erwachsenenwerte ansteigen (165,404). Eine Geschlechtsdifferenz tritt erst nach der Pubertät auf (20,165,198,404,869,942,1066), wie schon erwähnt wurde.

Etwa 75% des Serumeisens stammen aus dem Hämoglobinzerfall (754); das bedeutet, daß rund $\frac{3}{4}$ des Serumeisens schon einmal in ein Hämoglobinmolekül eingebaut war und nun nach dessen Abbau der Wiederverwendung zugeführt wird (274,404). Dadurch ist es zu erklären, daß sich der Serumeisenspiegel auch nach der Intensität des Blutzerfalles (Mauserung) richtet (39). Je mehr Hämoglobin abgebaut werden muß, desto höher steigt der Serumeisenspiegel.

Insgesamt erscheint die Serumeisenkurve als Resultante aus Einstrom und Abwanderung (425,868). Niedere Serumeisenwerte dürfen daher nicht ohne weiteres einer verringerten Resorption gleichgestellt werden (868). Auch der Füllungszustand der Eisendepots kann nicht unmittelbar aus der Höhe des Serumeisenspiegels abgelesen werden (869). Da die Depots bei Bedarf oft nicht rasch genug geleert werden können (942), ist die Möglichkeit gefüllter Depots bei niedrigem Eisenspiegel im Serum gegeben (942), auch wenn sonst vollkommen normale Verhältnisse vorliegen. Das Serumeisen als Transporteisen dient dabei auch dem Ausgleich der einzelnen Depots untereinander (165,413).

Muskulararbeit, Nahrungsaufnahme und die meisten Gifte zeigen keinen Einfluß auf die Höhe des Serumeisenspiegels (404). Die Schwankungen des Serumeisens während der Gravidität wurden bereits auf S.166 ff. besprochen.

Unterschiede bestehen auch hinsichtlich der Herkunft des Serums. Aus venösem Blut gewonnenes Serum enthält weniger Eisen als Serum aus Kapillarblut. Die Durchschnittswerte betragen für venöses Serum 106 $\mu\text{g}/100\text{ccm}$ (169), für Kapillarserum (aus der Fingerbeere) 115 - 138 $\mu\text{g}/100\text{ccm}$ (169). Inwieweit die verschiedenartige Entnahmetechnik hierbei eine Rolle spielt, sei dahingestellt.

Legt man die Durchschnittswerte von 120 $\mu\text{g}/100\text{ccm}$ beim Manne und von 95 $\mu\text{g}/100\text{ccm}$ bei der Frau zugrunde, so beträgt das Serumeisen etwa $\frac{1}{500}$ des gesamten Bluteisens (404,600,738). Damit eine normale Transportfunktion gerade noch aufrecht-

erhalten werden kann, scheint ein Basalwert von $60 \mu\text{g}/100\text{ccm}$ noch ausreichend (146). Durch Kompensation, insbesondere durch einen schnelleren Transport, kann hierbei eine normale Erythropoese noch aufrechterhalten werden (146). Vereinzelt scheint diese basale Transportfunktionsfähigkeit des Serums als Ausgangspunkt der Norm genommen worden zu sein, so daß gelegentlich eine Serumeisenkonzentration von $60 \mu\text{g}/100\text{ccm}$ als die untere Grenze der Norm bezeichnet wird (442,1188).

Oberhalb des Basalwertes findet ein ständiger Austausch zwischen Transport- und labilem Depoteisen statt (146).

Beim Abfall des Serumeisens unter $60 \mu\text{g}/100\text{ccm}$ treten Funktionsstörungen auf, die sich als Asiderose bemerkbar machen. Ein Abfall unter $20 \mu\text{g}/100 \text{ ccm}$ ist jedoch als ausgesprochene Seltenheit zu werten (153,165), wenn auch in der Literatur ein Fall mit $2 \mu\text{g}/100\text{ccm}$ angeführt wird (165).

Betrachtet man die durch die verschiedensten Ursachen hervorgerufenen Schwankungen des normalen Serumeisenspiegels, so ist es einleuchtend, daß die Veränderungen des Serumeisenspiegels während der Gravidität nicht zur Schwangerschaftsdiagnostik herangezogen werden können (704).

Noch klarer wird diese Erkenntnis, wenn man berücksichtigt, daß eine Unzahl pathologischer Ereignisse den Serumeisenspiegel beeinflussen. In der Tabelle 37 (S. 186 und 187) sind die bis jetzt bekannten pathologischen Einflüsse auf das Serumeisen zusammengestellt. In der Abbildung 25 (S. 188) sind ein Teil dieser Veränderungen graphisch dargestellt. Die Abbildung 26 (S. 189) gibt den Verlauf des Serumeisenspiegels während eines akuten Infektes wieder. Bei beiden Abbildungen sind die entsprechenden Serumkupferwerte mit eingetragen.

Die Ursachen für die Veränderung des Serumeisenspiegels auf Grund pathologischer Veränderungen sind nur zum Teil bekannt. So sinkt beim Fieber das eisenbindende Protein des Serums (1055), was sekundär zu einer Eisensenkung selbst führt. Beim Infekt dagegen erfolgt eine Abwanderung des Eisens ins RES (77,143,158,212,349,401,403,404,716,769,864,1025,1055), besonders in die Milz (143,158,404,716). Dabei ist das gesamte RES aktiviert (366). Besonders bemerkenswert ist das Verhalten des Serumeisenspiegels bei Hungerzuständen. So können bei Gefan-

Tabelle 37: Zusammenstellung pathologischer Einwirkungen auf das Serumeisen (11,77,78,124,143,147,153,158,162,163,164,165,212,236,270,271,294,295,349,401,403,404,413,417,431,441,511,513,595,429, 716,730,769, 799,863,868,1025,1055,1063,1167).

Im Kindesalter:		
Gesteigert	Normal	Gesenkt
(Beim Neugeborenen)		(Zu Ende der Stillzeit)
Chronischer Hungerzustand		Alimentäre Anämie
Perniciöse Anämie		Postinfektiöse Anämie
Familiärer hämolytischer Ikterus		Blutungs-Anämie
		Frühgeburten-Anämie
		Neugeborenen-Anämie
		Essentielle hypochrome Anämie
		Infektionen
Beim Erwachsenen:		
Perniciöse Anämie (unbehandelt)	Aplastische Anämie	Akuter und chronischer Blutverlust
Familiärer hämolytischer Ikterus		Achylische und agastrische Anämien
Leukämie		Perniciöse Anämie im Verlauf der Leberemission und unmittelbar nach Therapiebeginn
Hämochromatose		Vereinzelte chronische Anämien
Reaktiv nach akutem Blutverlust		Hämorrhagische Anämie
Reaktiv in der Heilphase akuter Infekte		Hyperchrome Anämie
Basedow		Hunger-Anämie
Hämolytische Anämien		Überwiegender Aufenthalt in geschlossenen Räumen (Stubenhocker-Anämie)
Akute Hepatitis		Infektionen
Sprue-Anämie		Maligne Tumoren
Verschiedene Ikterusarten		Lymphogranulomatose
Lebercirrhose		Alters-Ulcus-cruris
		Leukämie ante exitum
		Fieber
		Idiopathische Steatorrhoe
		Nach Operation
		Trauma
		Coronarverschluss
		Myocardinfarkt
		Floride Tuberkulose

Tabelle 37: (Fortsetzung)

Gesteigert	Normal	Gesenkt
Beim Erwachsenen:		
		Florider rheumatischer Infekt Rheumatoide Arthritis Colivaccine i.v. Vergiftungen (nur vereinzelt) Ulcus cruris
Experimentell im Tierversuch:		
Langdauernder Hunger	Kurzfristige Eisenfreie Nahrung	Bakterientoxin-Injektion Parenterale Serumgaben Metallkolloide i.v.
Hämolyse durch Phenylhydracin	Kurzdauernder Hunger	Blutung
Darreichung von Eisen medikamentös (vorübergehend)	Normalnahrung	Wiederholte Injektionen artfremden Serums

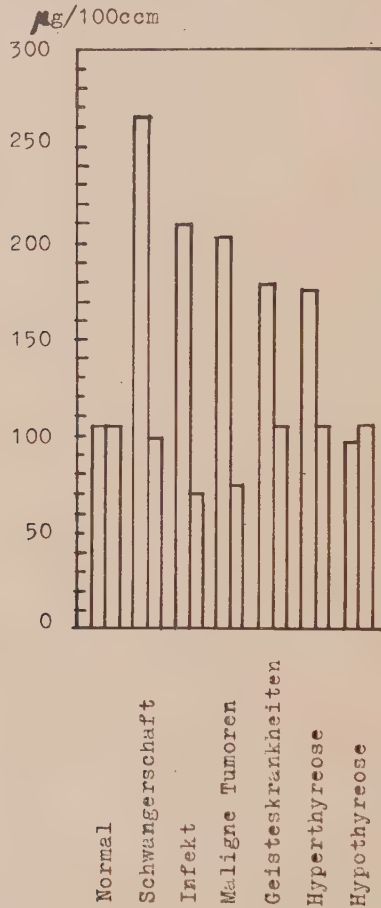
genenlager-Insassen stets erniedrigte Werte gefunden werden (5 - 80 $\mu\text{g}/100\text{ccm}$) (595). Im Tierexperiment dagegen zeigt sich bei längerdauerndem Hunger stets ein Serum-Eisen-Anstieg (158).

Hingewiesen sei auch darauf, daß bei der perniziösen Anämie gesteigerte Serumeisenwerte vorliegen (153). Nach Behandlungsbeginn aber setzt ein erhöhter Eisenverbrauch ein, der nicht sofort durch erhöhte Resorption oder vermehrte Depotentleerung gedeckt werden kann. Aus diesem Grunde liegen nach Beginn der Behandlung erniedrigte Serumeisenwerte vor (153,799).

Da die geschädigte Leber bei der akuten Hepatitis und bei der Cirrhose (1167) nicht mehr in der Lage ist, Eisen zu speichern (153), finden sich hierbei gesteigerte Serumeisenwerte mit über 200 $\mu\text{g}/100\text{ccm}$ (153). Leber-Carzinom und Cholelithiasis dagegen weisen normale Serumeisenwerte auf (153).

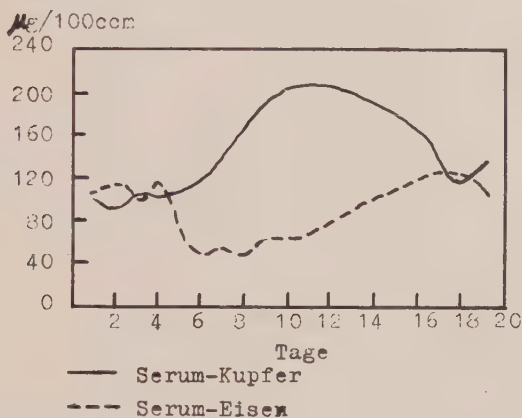
Im allgemeinen lassen sich die pathologischen Serumeisenbewegungen, mit Ausnahme der Fiebersideropenie, nicht durch einen Abfall der Eisenbindungskapazität erklären (147).

Abbildung 25: Serumwerte bei pathologischen Einwirkungen
Links: Kupfer; Rechts: Eisen. (Nach Lit. 511)



Die normalen und die pathologischen Serumeisenbewegungen lassen den Schluß zu, daß der Serumeisenspiegel neuro-vegetativ gesteuert wird (146,165). Insbesondere der Tagesrhythmus scheint von der Nebennierenrinde aus gesteuert zu werden (867, 1186). Ähnlich wie bei der Resorption dürfte auch beim Serum-

Abbildung 26: Verlauf der Serum-Eisen- und der Serum-Kupfer-Kurve beim akuten Infekt. (Nach Lit. 403).



eisenspiegel eine Selbststeuerung vorliegen (1011), die ihrerseits neurovegetativ beeinflussbar ist (1011). Dabei liegt der Schwellenwert für eine Gegenregulation des vegetativen Systems bei ungefähr $200 \mu\text{g}$ pro 100ccm (1011), also unterhalb der Nierenschwelle, die etwa $250 - 300 \mu\text{g}/100\text{ccm}$ beträgt (165). Diese Gegenregulation stellt deswegen eine sinnvolle Verhütung eines Eisenverlustes durch die Urinausscheidung dar.

Reizung des Zwischenhirns (165) oder des Sympathicus (866) führt zur Verminderung des Serumeisens, ebenso wie Gaben von Nebennierenrinden-Hormon (146) oder Adrenocortico-tropen Hormon (146). Bei der zentralen Serumeisensteuerung durch das Nebennierenrinden-Hypophysensystem (146) ist auffallend, daß durch entsprechende Hormongaben zwar eine Senkung des Serum-eisenspiegels erzielt werden kann, aber nur bis zu dem bereits erwähnten Basalwert von $60 \mu\text{g}/100\text{ccm}$ (146). Eine Unterschreitung dieses Wertes ist auch durch langdauernde, hohe Hormondosierung nicht möglich (146). Aus diesem Grunde kann

eine Hormongabe für sich allein eine Sideropenie und Anämie nie auslösen (146). Durch die zentrale Serumeisenregulation erklärt es sich auch, daß bei zerebralen Einwirkungen (Com-motio cerebri, Ventrikelblutung) der Serumeisenspiegel sinkt (165). Dasselbe gilt für diagnostische und therapeutische Eingriffe in diesem Bereich (Encephalographie, Lumbalpunktion etc.). (165).

Beim Infekt und beim Tumor ist das RES bereits maximal mit Eisen gefüllt (146). Hierbei kann durch entsprechende Hormon-gaben keine weitere Senkung des Serumeisenspiegels erzielt werden (146). Die wesentliche Wirkung der zentralen Steuerung dürfte also in einer erhöhten Abwanderung des Serumeisens in die Depots zu sehen sein.

Die Senkung des Serumeisens im Infekt und die Speicherung des Eisens im RES (867) weisen auf eine besondere Eigenschaft des Eisens hin. Eisen ist in der Lage, die Abwehrkräfte des Kör-pers zu steigern (158,1025) und übt so eine Schutzwirkung aus (158,250,400,404,413,958). Es handelt sich also um eine zweck-mäßige Abwehrreaktion (158,212,349,1025) und nicht um eine krankhafte Stoffwechselstörung, wenn beim Infekt das Serumei-sen ins RES abwandert (77,143,158,212,349,401,403,404,716,769, 864,1025,1055). Durch den erhöhten Bedarf des RES im Infekt entsteht eine Hyposiderämie als Ausdruck eines bedarfsbeding-ten Mangels, der nicht sofort durch eine erhöhte Resorption gedeckt werden kann (366).

Erwähnt sei noch, daß jede Aktivierung des RES zur vermehrten Eisenspeicherung führt, nicht nur der Infekt allein. Diese Eisenstoffwechsel-Aktivität des RES ist unabhängig von zentra-len Regulationszentren (895). Wird das RES dagegen anderwei-tig blockiert, z.B. durch Giftstoffe, so sinkt auch im Infekt das Serumeisen nicht oder nur minimal (1055).

Gegen die Annahme einer krankhaften Stoffwechselstörung des Eisenhaushalts beim Infekt, etwa im Sinne einer primären Stö-rung der Proteinsynthese und dadurch bedingter Abnahme der eisenbindenden Globulinfraktion, spricht vor allem, daß im Infekt eine erhöhte Resorption stattfindet (366,863,864,868). Eisengaben im Infekt führen stets zu einer gesteigerten Gewe-bekonzentration des Eisens, nicht aber zu vermehrter Hämoglo-

binbildung (864). Von mehreren Seiten wird vermutet, daß das Eisen innerhalb des RES als Katalysator von Abwehrstoffen dient (422).

Zusammengefaßt kann die Funktion des Serumeisens im wesentlichen als Transportform des Körpereisens angesehen werden (124,165,324,343,378,404,413,430,431,600,738,754,866,867,1138,1186). Dieser Transport ist einmal für die Füllung der Depots, dann für die Versorgung der eisenbedürftigen Zellen, insbesondere der blutbildenden Zellen, von großer Bedeutung.

Das sogenannte leichtabspaltbare Eisen von Barkan, (Barkan'sche Eisenfraktion) (124,158,1020) ist ohne Zweifel Ausdruck von Hämoglobinabbauvorgängen (64,867). Im allgemeinen wird es als Kunstprodukt angesehen (431), das infolge der unphysiologischen Behandlung von Blutproben entsteht. Zumindest sind keinerlei biologische Bedeutung dieser Eisenfraktion bekannt (867), so daß sich eine eingehendere Besprechung erübrigt.

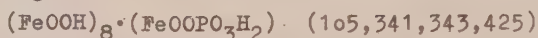
Da ein hohes Eisenbindungsvermögen des Serums auf längere Zeit gesehen im allgemeinen leere Depots anzeigt (146), wird vermutet, daß das Transferrin auch der Baustein für das Protein ist, das in den Depots das zugeführte Eisen als Speichereisen anlagert (146). Dieses Depoteisen-Protein, das Apoferritin genannt wird und bereits bei der Besprechung der Resorption erwähnt wurde, soll nach dieser Hypothese bei leeren Depots wieder zu Transferrin abgebaut werden (146), da es dann funktionslos ist und als Transferrin die Transport- und auch die Resorptionsbedingungen verbessern kann (146). Ein exakter Beweis für die Richtigkeit dieser Hypothese steht aber noch aus.

Überall dort, wo im Körper Eisen gespeichert wird, ist es an Apoferritin gebunden, das durch die Anlagerung zu Ferritin wird. Das Ferritin darf daher als die typische Speicherform des Körpereisens angesehen werden (85,105,146,274,343,388,400,419,754), auch wenn ihm mitunter, z.B. bei der Resorption, noch andere Aufgaben zukommen.

Sein Proteinbestandteil, das schon mehrfach erwähnte Apoferritin, ist ein Protein vom Molekulargewicht 460000 bis 500000 (85,146,324,378,398,715,754,867,1167) und zwar ein Nucleoprotein (2,105), das den Globulinen nahesteht (85). Ferritin enthält je nach Sättigungsgrad 17 - 28 %, im Durchschnitt 23% Ei-

sen (2,146,165,206,324,340,343,400,466,581,754,840,955,1026,1110), daneben etwa 55% Protein (581) und 12% Nucleinsäuren (581).

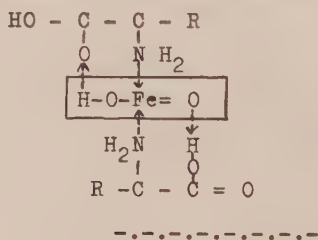
Eisen ist im Ferritin als Ferrihydroxydphosphat (2,146,400,754,1167) von folgender Form enthalten:



Die Einlagerung des Eisens in das Apoferritin ändert den chemischen Aufbau des Proteinmoleküls nicht (266). Das Ferrihydroxydphosphat im Ferritin ist in Micellen (105,146,341,400,425,754,867) von 55 Å Durchmesser (425) angeordnet. Diese Ferrihydroxydphosphat-Micellen sind in das Kristallgitter des Apoferritins eingelagert (867). Dabei füllen die Micellen die Lücken des Proteinmoleküls genau aus (105).

Bei gesättigtem Ferritin entspricht die Zahl der Peptidbindungen des Proteins in etwa der Zahl der angelagerten Eisenatome (105). Daraus läßt sich hypothetisch die Annahme ableiten, daß das Eisen im Ferritin in der in Abbildung 27 wiedergegebenen Form oder in ähnlicher Weise gebunden ist. Diese Theorie befriedigt aber nicht völlig, ebensowenig aber die von einzelnen Autoren angenommene Fe-Fe Bindungstheorie des Ferritins (714).

Abbildung 27: Eisenbindung im Ferritin (113).



Für den verschiedenen Eisengehalt des Ferritins wird vielfach auch die angeblich variable Größe der Micellen verantwortlich gemacht (754).

Ferritin konnte bisher nachgewiesen werden in

Leber (146,198,340,419,428,680,681,715), Milz (146,198,340,419,428,466,680,715), Niere (680,715), Pankreas (680), Knochenmark (428,680,715), Muskel (680), Herz (680), Duodenum (146,

198,340,400,425,428,738,1110), Jejunum (428), Placenta (343) und Hoden (715). Der höchste Ferritingehalt findet sich jeweils in der Leber. Der Ferritin-Organengehalt ist beim einzelnen Individuum stark wechselnd (340). Die Hauptfunktion des Ferritins stellt, wie schon erwähnt, die Eisenspeicherung dar (85,105,146,274,343,388,400,419,754).

Ferritin kann dabei einmal als Zellschutz betrachtet werden (419), da freies Ferrihydroxyd eiweißfällend wirken würde (419). Auf der anderen Seite aber ist Ferritin ein Schutzkolloid (146, 867) für das leicht mobilisierbare Ferrihydroxyd-Sol, dessen Übergang in die Gel-Form praktisch irreversibel ist (146,867). Die Gelform ist deshalb für den Körper nicht mehr oder nur minimal wieder verwertbar.

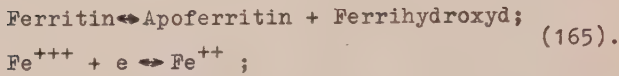
Dabei scheint aber auch das Eisen im Ferritin das Eiweiß gegen chemische Einflüsse zu stabilisieren. So kann Ferritin durch Säuren erst dann denaturiert werden, wenn das Eisen aus ihm herausgelöst wird (681).

Im menschlichen Körper ist eine kristallisierbare und eine nichtkristallisierbare Form des Ferritins bekannt (343,85), ohne daß bisher für die Ursache dieser Erscheinung eine Erklärung gefunden werden konnte.

Eine weitere Funktion des Ferritins ist die sogenannte Vasodepressor-Aktivität (343,679,681). Diese Aktivität ist an sich eine Eigenschaft des Apoferritins (343), sie wird aber durch die Umwandlung zu Ferritin nicht gestört (679,680). In diesem Zusammenhang ist Apoferritin und Ferritin auch unter der Bezeichnung Vasodepressor-substanz (680) oder Vasodepressor-material (1168) (VDM der anglo-amerikanischen Literatur (1167)) bekannt. Die wesentlichste Wirkung dieser Vasodepressoraktivität besteht in einer Hemmung der Vasoconstrictor-Tätigkeit des Adrenalins (343,1167). Zur Vasodepressoraktivität sind jedoch innerhalb des Ferritinmoleküls freie Sulfhydrylgruppen notwendig (682,683,684). Sind diese Gruppen gegenseitig abgebunden, so spricht man von einer inaktiven Form der Vasodepressorsubstanz (683). Dem Ferritin kommt deshalb auch eine blutdruckregulierende Eigenschaft zu (1167).

Ferritin ist keine homogene Substanz wie das Apoferritin (840). Normalerweise enthält es zunächst einmal etwa 25 % freies Apo-

ferritin (840). Daneben enthält es stets auch geringe Mengen zweiwertigen Eisens (684), zu dessen Schutz die bereits erwähnten Sulfhydrylgruppen erforderlich sind (684). Da aber auch das eigentliche Ferritin stets reversibel spaltbar ist (1110), spielt sich innerhalb der Zelle ein Gleichgewicht ein (165) von der Form



Die augenglickliche Stoffwechsellage der Zelle reguliert dabei den Gehalt an zweiwertigem Eisen (684). So kann bei der Aerobiose der Leber eine Senkung, bei der Anaerobiose eine Vermehrung des zweiwertigen Eisens nachgewiesen werden (684). Diese Regulation ist sinnvoll, da durch das zweiwertige Eisen die Atmung auf dem Wege über die Atmungsfermente stimuliert werden kann.

Das Apoferritin/Ferritin- Gleichgewichtssystem in der Zelle kann auch durch parenterale Eisengaben stimuliert werden, da der Körper normalerweise durch das zusätzliche Eisen zur vermehrten Bildung von Apoferritin angeregt wird (278,376).

Eine weitere Funktion des Ferritins wurde bereits bei der Eisenresorption auf Seite 157 ff. besprochen. In der Abbildung 17, S. 159, sind dabei neben den Vorgängen bei der Eisenresorption auch die bei der Einlagerung von Eisen in ein Depot schematisch dargestellt (165,400). Normalerweise spielt sich dabei ein Gleichgewicht zwischen Ferritin in der Zelle und Transferrin im Serum ein (165,400,1110).

Die bereits erwähnte Annahme, daß das Apoferritin aus Transferrin aufgebaut sei, bekommt durch die Tatsache eine große Wahrscheinlichkeit, daß bei nicht völlig gefüllten Depots keine Resorptionshemmung eintritt, trotzdem der eigentliche Eisenbedarf schon gedeckt ist (146). Streng genommen gilt also die These, daß der Bedarf die Resorption steuere, nur bei gefüllten Depots (146,425,428,738). Das Ferritin/Apoferritin - Gleichgewicht der Zelle und die Hypothese vom Apoferritinaufbau aus Transferrin erklärt auch, warum nicht der Serumeisenspiegel oder die Serumeisenbindungskapazität für sich allein (146,165,400,1110) die Resorptionsverhältnisse bestimmen (400,738).

Zwischen dem Serumeisen und der Bindungskapazität liegt ein Gleichgewicht vor, das allerdings starke Schwankungen aufweist. Dieses Gleichgewicht kann einerseits durch Eisenzufuhr, andererseits durch Transferrinzufuhr, eventuell aus Apoferritinabbau, verändert werden. Kommt aber mit dem Eisen in den Depots auch Transferrin in Form des aus ihm aufgebauten Apoferritins zur Ablagerung, so wird durch die Deponierung das Gleichgewicht Transferrin : Serumeisen nur wenig belastet. Eine Verschiebung tritt nur insofern ein, als das Transferrin weit weniger Eisen aufnehmen kann, als das Apoferritin.

Der sogenannte Mucosa-Block darf also nicht als reine Mucosa-Regulation angesehen werden. Er ist eher als ein komplexer Zustand zu verstehen, bei dem nicht nur Apoferritin, Ferritin und Eisen in der Darmzelle im Gleichgewicht stehen, sondern auch die Gleichgewichte im Serum und in den Depotzellen abgewogen sind. Die Sättigung der Darmschleimhaut mit Eisen kann dabei in 1 - 2 Stunden erfolgen (165), die Entleerung des Mucosadepots dagegen Tage in Anspruch nehmen (165). Die Wanderung des Eisens von der Mucosazelle ins Blut scheint irreversibel zu sein (165). Wie schon erwähnt, gilt dieses Resorptionsschema auch für die Eisenresorption des Feten über die Placenta (754).

Nebenbei sei noch bemerkt, daß im zirkulierenden Blut stets auch winzige Mengen von Ferritin nachgewiesen werden können (1167). Auch diese Beobachtung spricht für die Möglichkeit des Aufbaus von Apoferritin aus Transferrin.

Ferritin stellt aber nicht die einzige Lagerform des Eisens im Körper dar. Bei Ratte, Kaninchen, Meerschweinchen, Rind und Schwein kann aus der Leber ein ferritinartiger Körper, das Ferrin, als Lagerform isoliert werden, das maximal nur rund 16% Eisen enthält (623). Ob diese Form des Depoteisens auch beim Menschen vorkommt, ist noch ungeklärt.

Neben dem festen Eisendepot (206) besteht jeweils ein labiles Depot, das im wesentlichen aus jenem, bereits erwähnten zweiwertigen Eisen und aus Ferrihydroxyd besteht, das sich mit Ferritin im Gleichgewicht befindet (165). Daneben gehört dazu auch jenes Eisen, das, frisch resorbiert oder aus dem Blutzersfall stammend, noch nicht fest an Ferritin angelagert ist

(206). Diese sogenannte Stoffwechsel-aktive Eisenfraktion (165) besteht also aus zwei- wie auch aus dreiwertigem Eisen. Dieses labile Speichereisen (146,206,347) befindet sich in beachtenswerter Menge fast nur im RES (146) und ist wesentlich leichter zu mobilisieren als das übrige Depoteisen. In der anglo-amerikanischen Literatur führt es die Bezeichnung "metabolic pool" (146).

Diese labile Speicherfraktion steht vor allem unter der Kontrolle der Glucocorticoide der Nebennierenrinde (146).

Als stabilere Form des Depoteisens findet sich überall dort, wo Ferritin zu finden ist (85,400), auch das sogenannte Siderin (1065,1167) oder Hämosiderin (85,124,165,274,324,343,388,400,448,600,754,867,889,1065). Es kommt normalerweise nur in sehr geringer Konzentration (85,146,400) in allen Zellen vor, vor allem in jenen Organen, die physiologische Eisenspeicher des Körpers darstellen (77,158,324). Da es also normal vorkommt (158), allerdings in sehr geringer Konzentration, darf es nicht von vorneherein als pathologisches Stoffwechselprodukt angesehen werden (1065).

Die Bindung des Eisens an Hämosiderin ist wesentlich fester als die an Ferritin. Deshalb ist das einmal im Hämosiderin verankerte Eisen praktisch für den Stoffwechsel nicht mehr verwertbar (146). Im Eisenmangelzustand kann es aber wieder mobilisiert werden (158,400), allerdings nicht in dem Umfang wie das Ferritin (85,110,867).

Hämosiderin ist ein intrazelluläres, braunes Pigment (1065) und stellt im Gegensatz zum kolloidalem Ferritin-Eisen (600) eine granuläre Eisenspeicherform dar (165,343,600). Auch beim Hämosiderin liegt das Eisen als Ferrihydroxydphosphat vor (448,1065). Das Ferrihydroxydphosphat ist dabei in ein eiweißhaltiges Stroma eingelagert (889,1065), dessen Eiweißkomponente den Charakter eines α_2 -Globulins (1065) trägt. Neben dem Eiweiß spielen beim Aufbau des Hämosiderins auch fettartige Substanzen eine Rolle (889).

Mit Sicherheit ist Hämosiderin keine einfache Aggregation von Ferritinmolekülen (85). Im Hämosiderin liegt eine nur schwer trennbare, einheitliche Bindung des Eisens an das Eiweiß vor, mit genau definiertem isoelektrischen Punkt (448).

Es kann elektrophoretisch einwandfrei von Ferritin abgetrennt werden (448).

Der Eisengehalt des Hämosiderins schwankt (1065) normal zwischen 29 und 36 % (867). Es kann so, allerdings nur im Hinblick auf den Eisengehalt, ein fließender Übergang von Ferritin zum Hämosiderin beobachtet werden. Dabei scheint es, daß das Ferritin, bzw. das Apoferritin der Eiweißkomponente des Hämosiderins chemisch nahe steht (400). Ein direkter Übergang von Ferritin zu Hämosiderin (867,922) ist aber fraglich (85) und bis heute noch nicht mit Sicherheit nachgewiesen worden.

Hämosiderin wird vielfach als Abbauprodukt betrachtet, wobei noch offen ist, welche physiologisch vorkommende Substanzen Hämosiderin als Endprodukt liefern. Theoretisch wäre so ein Übergang von Ferritin zum Hämosiderin auf dem Umweg über Ferritin-Abbauförmern erklärbar (324). Vereinzelt werden als Ausgangsprodukt des Hämosiderins das Hämoglobin (124,274,378, 448) oder auch die Cytochrome (124) angesehen. Nach dieser Ansicht soll auch das Ferritin seinen Ursprung im Hämoglobin (378) oder in den Cytochromen haben. Auch durch diese Hypothese läßt sich die chemische Verwandtschaft zwischen Ferritin und Hämosiderin-Eiweiß erklären. Im ganzen gesehen, ist man aber innerhalb dieses Fragenkomplexes auf reine Vermutungen angewiesen (146).

Im Interesse einer klaren Unterscheidung bezeichnet man das leichter mobilisierbare Eisen, als dessen markantester Vertreter das Ferritin gilt, als Depot-Eisen im Gegensatz zu dem meist aus Hämosiderin bestehenden Lager-Eisen (274,388), das nur schwer oder überhaupt nicht mehr verwertet werden kann (85,110,146,158,400,867).

Am leichtesten ist das Hämosiderin nachweisbar, wenn das Gewebe mit Ferritin übersättigt ist (343), etwa nach raschem Hämoglobinzerfall (77,600), oder wenn Eisen parenteral zu schnell oder in zu hohen Dosen zugeführt wird (343), so daß es nicht mehr in normales Depot-Eisen umgewandelt werden kann.

Das Hämosiderin hat nicht mehr die Fähigkeit des Ferritins, als Schutzkolloid für das Ferrihydroxydphosphat-Sol zu wirken. Dies geht deshalb in die Gelform über (146,867). Möglicher-

weise ist dies der Hauptgrund für die schwere Mobilisierbarkeit des Hämosiderin-Eisens (867).

Innerhalb der Zelle scheint der Ort für die Eisendeponierung wie auch für die Eisenablagerung lokal vor allem in den Zellmitochondrien zu liegen (447).

Eine krankhafte Vermehrung des Hämosiderins liegt bei der Hämochromatose vor (77,146,400,819). Zunächst sei einmal festgestellt, daß die Hämochromatose, die auch Broncediabetes (124), oder in jüngerer Zeit auch Siderophilie genannt wird, eine komplexe Erkrankung ist (400,1167). Keineswegs ist sie, wie das häufig noch angenommen wird, eine reine Eisenspeicherkrankheit.

Die reine Eisenspeicherkrankheit, wie sie beispielsweise bei erhöhtem Blutzerfall (77,600) beobachtet werden kann, wird im Gegensatz zur Hämochromatose als Hämosiderose (77,400) bezeichnet. Die Hämosiderose weist abgesehen von dem erhöhten Eisen Gehalt völlig normale Eisen-Stoffwechsel-Verhältnisse auf. Ein Übergang der Hämosiderose in die Hämochromatose ist bisher noch nie beobachtet worden und entsprechend der Ätiologie der Hämochromatose auch sehr unwahrscheinlich (400).

Bei der Hämochromatose findet sich zunächst einmal neben der Anhäufung von Hämosiderin in den Zellen stets noch ein weiteres, einwandfrei pathologisches Pigment (normal konnte es noch nie nachgewiesen werden), das Hämo-fuscin (124,158,343,400), auch Lipofuscin (77) genannt. Dieses Hämo-fuscin ist ein eisenfreies Pigment (77,158,343), das mit den Lipoidsubstanzen chemisch verwandt ist (77). Daneben finden sich auch noch Pigmentierungen mit Ceroid (400) und vor allem in der Haut auch mit Melanin (400). Aber auch eisenhaltige, nicht näher bezeichnete Pigmente werden zusätzlich zum Hämosiderin beschrieben (400).

Das regelmäßige Vorkommen dieser Pigmente allein läßt schon den Schluß zu, daß bei der Hämochromatose keine reine Eisenspeicherkrankheit vorliegt. Im wesentlichen ist die Hämochromatose eine Erkrankung des Eiweißstoffwechsels (146,922); möglicherweise handelt es sich dabei primär um eine enzymatische Störung innerhalb des Eiweißstoffwechsels (158,343). Bei jeder Störung des Eiweißstoffwechsels ist auch eine Störung des Eisenstoffwechsels zu beobachten (1167). Nach all den bisher er-

wähnten Zusammenhängen ist dies nicht weiter verwunderlich, da ja Eiweißsubstanzen im Rahmen des Eisenstoffwechsels eine wesentliche Rolle spielen. Darüber hinaus stellt die Leber einmal das wichtigste Organ des Eiweißstoffwechsels, aber auch des Eisenstoffwechsels dar (165,400,404,417,1167). So ist es nicht verwunderlich, daß auch bei der Hämochromatose eine Lebercirrhose im Vordergrund der Erkrankung steht (400,1167).

Es läßt sich also sagen, daß bei der Hämochromatose dem Eiweiß-Sektor das Krankheits-determinierende Primat zukommt (1167), während die krankhafte Eisenspeicherung in ihrem Verlauf nur ein Symptom darstellt.

Die Störungen im Eiweißstoffwechsel bedingen ihrerseits eine Störung im Eisenstoffwechsel, infolge des Mangels oder des Fehlens der hierfür nötigen Eiweißkörper. Apoferritin und Ferritin werden abgebaut (922) oder zumindest nicht neu aufgebaut. Damit kommen allmählich alle jene Funktionen zum Erliegen, die dem Ferritin zukommen. Einmal kann nun der Körper bei plötzlichem Bedarf nur mehr über das sehr schwer mobilisierbare Hämosiderin verfügen, zum anderen wird auch das Transferrin (476,738) und damit der Eisentransport angegriffen. So kann es paradoxerweise trotz einem Zuviel an Eisen im Körper zu einem lokalen Eisenmangel am Bedarfsort kommen. Durch den Ausfall des Ferritins wird weiterhin auch die Resorption gestört. Ein weiterer Ausdruck dieses Geschehens ist auch die Beobachtung, daß die Ausscheidungsquoten in Galle (1167) und Schweiß (260) bei dieser Erkrankung zurückgehen.

Zusätzlich zur erhöhten Eisenspeicherung tritt auch eine abnorme Eisenverteilung im Körper auf (400), dergestalt, daß Organe, die bisher kein oder nur wenig Eisen lagerten, als zusätzliche Lagerstellen auftreten. Verständlicherweise zeigt das Serum keinen Eisenanstieg bei dieser Erkrankung (124,476,738).

Die Entwicklung der Krankheit selbst ist schleichend (158); zumeist sind Männer davon betroffen (158,400), fast ausschließlich im höheren Alter (819). Gelegentlich kann auch ein familiäres Auftreten der Hämochromatose beobachtet werden (400).

Wie schon der Name Broncediabetes besagt, (124), sind bei der

Hämochromatose entsprechend der primären Eiweißstoffwechselstörung auch andere Stoffwechselerkrankungen zu beobachten, beispielsweise ein Diabetes.

An sich müßte der im Körper feststellbare Ferritinmangel auch eine Verringerung der Resorption zur Folge haben. Gerade das Gegenteil ist aber der Fall. Die Resorption ist gegenüber der Norm um ein Vielfaches gesteigert (400,819,922). Tatsächlich wird nun dieses Verhalten der Resorption bei der Hämochromatose öfters als Gegenbeweis gegen die Richtigkeit der Mucosablock-Theorie erwähnt (365). Im allgemeinen aber begnügt man sich damit, von einer Durchbrechung der Einfuhrsperre oder von einer Durchlöcherung der Darmschranke zu sprechen (337,819). Die überschießende Resorption überschwemmt nunmehr die einzelnen Organe (819), wo das ungehemmt aufgenommene Eisen mangels Ferritin erneut an Hämosiderin angelagert oder besser unschädlich gemacht wird. Das Eisen ist nunmehr zum reinen Schlackenstoff (815) geworden. Der Eisengehalt der Organe und damit des gesamten Körpers nimmt stark zu (124,158,337,400). Das gesamte Körpereisen kann dabei von normal 7 g auf 20 - 50 g ansteigen (124,158).

Am Rande seien hier Tierversuche erwähnt, bei denen durch besondere Ernährungsformen (z.B. Pyridoxinmangel-Ernährung)(365) Eiweiß-Stoffwechsel-Störungen künstlich hervorgerufen werden. Auch hier kann auffallenderweise ein regelmäßiges Ansteigen der Eisenresorption beobachtet werden (365). Auch bei krankhaften Veränderungen anderer Art innerhalb des menschlichen Eiweißstoffwechsels, z.B. bei Hypoproteinämie infolge Tumors oder Nephritis (146), zeigen sich ähnliche Verhältnisse. Auch hier kann neben einer verstärkten Eisenresorption eine vermehrte Hämosiderinablagerung beobachtet werden (146), die allerdings nicht den Umfang wie bei der Hämochromatose erreicht.

Die überschießende Resorption bei der Hämochromatose stellt aber weder eine Durchbrechung des Mucosablocks, noch einen Gegenbeweis gegen diese These dar. Derartige Behauptungen scheinen nur bei oberflächlicher Betrachtung der Zusammenhänge gerechtfertigt.

Schon bei der Besprechung des Ferritins S. 195 wurde darauf hingewiesen, daß der Mucosablock nicht als reine Mucosa-Regu-

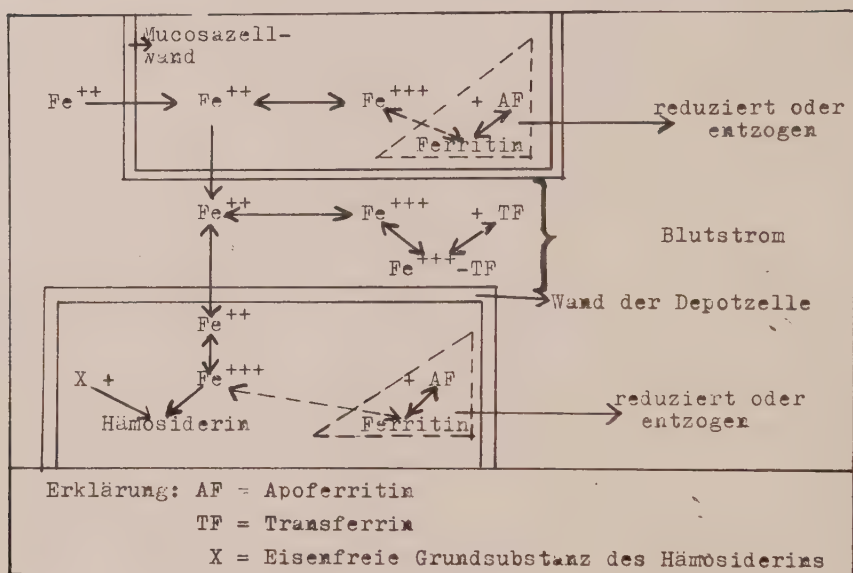
lation angesehen werden darf, sondern als ein komplexer Zustand, auf dem auch die Gleichgewichte im Serum und in der Depotzelle einwirken. Aus diesem Grunde wirkt ja die Mucosasperrre auch erst bei gefüllten Depots (146,425,428,738).

In der Abbildung 28 (S. 202) wird ein schematischer Überblick über die Resorption bei der Hämochromatose gegeben. Dabei fällt als wesentlichster Unterschied zur normalen Resorption (vergleiche Abbildung 17, S. 159) in der Depotzelle die Überführung des dreiwertigen Eisens zu Hämosiderin auf. Wie schon erwähnt, ist diese Reaktion praktisch irreversibel (146). Da es durch die Eiweißstoffwechselstörung laufend zur Neuproduktion der eisenfreien Grundsubstanz des Hämosiderins kommt, wird das Gleichgewicht in der Zelle stets zuungunsten des ungebundenen Eisens verschoben, trotz des erhöhten Eisengehaltes der Depotzelle. Daher hat diese Zelle bei der Hämochromatose eine erhöhte Tendenz zur Eisenaufnahme aus dem Serum. Diese Tendenz bewirkt ihrerseits eine Erniedrigung des Serum-eisenspiegels.

Der niedrige Serumeisenspiegel bei der Erkrankung (124,476, 738) ist also als Ausdruck des Mangels an verfügbaren Eisen zu betrachten. Gelegentlich wird, allerdings nur im Anfangsstadium der Erkrankung, auch ein gegenüber der Norm erhöhter Serum-Eisen-Spiegel gefunden (295,555). Mit großer Wahrscheinlichkeit handelt es sich dabei um eine sekundäre Steigerung des Serumeisenspiegels als Folge der bei dieser Erkrankung auftretenden Leberschäden (555) (Erhöhung des Serumspiegels bei Erkrankungen der Leber) (153). Im späteren Stadium der Erkrankung, in dem es ja erst zu den maximalen Eisenablagerungen kommt, wird stets ein erniedrigter Serumeisenspiegel gefunden (476,738). Als weiterer Unterschied zur normalen Resorption fällt bei der Hämochromatose ins Auge, daß die durch Apoferritin-Ferritin gebildeten Teile des Resorptionsmechanismus reduziert oder vollständig ausgeschaltet sind. In der Abbildung 28 (S.202) wird dies durch die gestrichelte Umrandung angedeutet.

Dabei ist anzunehmen, daß nicht nur das Ferritin in den Depots, sondern auch in den Mucosazellen verringert oder völlig entzogen ist. Nun nimmt aber die Mucosazelle innerhalb des

Abbildung 28: Eisenresorption bei der Hämochromatose (vereinfachtes Schema).



-.--.-.-.-.-.-

Körpers insofern eine Sonderstellung ein, als ihr Hämösideringehalt gegenüber der Norm nicht erhöht wird. Wäre dies der Fall, so käme es zu einer vermehrten Eisenanlagerung auch in der Duodenalschleimhaut. Es scheint, als ob der Organismus die der Eisenresorption dienenden Darmabschnitte dadurch besonders schützen würde. Möglicherweise liegt dabei in der Darmmucosazelle auch noch ein höherer Ferritingehalt vor, als in den übrigen Depotzellen. Diese Frage ist aber noch unentschieden.

Aber auch bei völligem Fehlen der Ferritinkomponente in der Mucosazelle des Duodenums ist eine Eisenresorption möglich, nur fällt jetzt der protrahierende Effekt des Ferritinmechanismus fort. Die Darmzelle selbst kann bis zur Sättigung zweiwertiges Eisen aus der Nahrung aufnehmen, bis das Gleichgewicht Fe^{++} Fe^{+++} eingestellt ist. Nun wäre aber praktisch eine sofortige Sättigung und damit ein Stillstand der Resorption erzielt, wenn nicht gleichzeitig laufend Fe^{++} an das Se-

rum abgegeben würde. Im Serum liegt aber gegenüber der Norm ein erhöhter Bedarf vor, so daß ein beschleunigtes Abwandern des Eisens aus der Darmmucosazelle zu beobachten ist. Allerdings kommt es nunmehr durch das Wegfallen der protrahierenden Wirkung des Ferritinmechanismus zu einer mehr schubartigen, von der jeweiligen Nahrungszufuhr abhängigen Eisenresorption.

Auffallend ist auch, daß das Apoferritin in einem höheren Grade von der Eiweißstoffwechselstörung betroffen scheint, als das Transferrin. Auch diese Beobachtung würde mit der Hypothese des Apoferritinaufbaus aus Transferrin übereinstimmen, denn hochmolekulare Eiweiße werden von der Stoffwechselstörung eher betroffen, als niederere Eiweißkörper.

Von einigen Autoren wird auch an die Möglichkeit einer chronischen Kupfervergiftung bei der Hämochromatose gedacht (124). Bei dieser Erkrankung findet sich nämlich stets auch eine erhöhte Kupferablagerung (158); diese Beobachtung widerspricht dem sonstigen Verhalten von Kupfer und Eisen im Körper, das teilweise sogar als Kupfer-Eisen-Antagonismus (143,165,317, 427,513,883,962) bezeichnet wird. Diese Frage ist aber noch völlig ungeklärt, obwohl sich in die Theorie der ursächlichen Enzymstörung leicht die Hypothese einer Enzymstörung im Rahmen einer chronischen Kupfer-Intoxikation einbauen ließe.

Das Depoteisen enthält innerhalb seiner labilen Komponente auch die Quote des sogenannten Schutz Eisens (158,250,400,404, 413,958). Während das reine Depoteisen eine Stabilisierung des Eisenstoffwechsels bezweckt, dient das Schutz Eisen der Infektabwehr im RES (212,413,422). Dort soll das Eisen neben anderen Metallen antitoxisch wirken (158,422). Daraus ergibt sich auch der erhöhte Eisenbedarf des RES im Infekt, was sekundär zu einem gesenktem Serumeisenspiegel führt (77,143, 147,163,165,349,366,401,404,413,431,441,716,769,863,864,868, 1055). Die Schutzfunktion gegenüber Toxinen ist im Sinne einer unspezifischen Abwehrreaktion zu verstehen (158,212,349,1025). Dieser Schutz wirkt aber nur, solange die Toxine im Blut kreisen, nicht mehr, wenn sie sich bereits in Zellen verankert haben (158).

Das Reserve- oder Depot-Eisen genügt, um $\frac{1}{3}$ - $\frac{2}{3}$ des im Körper vorhandenen Hämoglobins zu ersetzen (404). Ein höherer aku-

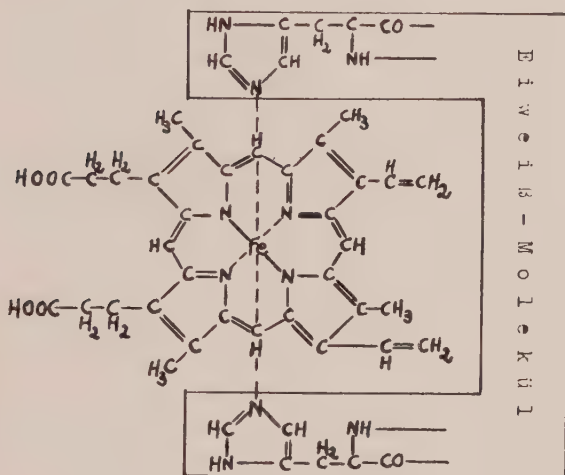
ter Hämoglobinverlust ist für den Körper nicht tragbar (404).

Im Hämoglobin, das abgekürzt meist als Hb bezeichnet wird, ist der größte Teil des im Körper vorhandenen Funktionseisens gebunden (2,77,165,388,400,404,418,430,466,600,866,955,958,970,980,1026). Chemisch gesehen ist es ein Eisen-Porphyrin-Protein-Komplex (287,1167). Sein Molekulargewicht beträgt etwa 68000 (158,274,324,342,399,1067,1177), der Eisengehalt wird mit 0,33 - 0,34 % (77,118,158,165,324,403,404,445,466,791,955,970,1042,1169) (durchschnittlich 0,334 %) angegeben. Je Molekül enthält das Hb 4 Atome Eisen (2,105,120,158,433). Die chemische Strukturformel gibt die Abbildung 29, S. 205, wieder. Die prosthetische Gruppe ist ein Fe^{++} -Protoporphyrin, das die Bezeichnung Häm trägt (2,77,158,274,282,342,345,403,640,777,1175,1176). Das Hb besteht zu 96% aus Globin und nur zu 4 % aus Häm (118,274). Das Hb-Molekül zeigt 4 Untereinheiten (1177), entsprechend den 4 Hämen je Molekül.

Im Molekül weisen die prosthetischen Gruppen eine typische Lagerung auf, die in der Abbildung 30 (S. 206) wiedergegeben ist. Die Häme liegen dabei parallel zueinander (825) und längs der Polypeptidketten (825); sie sind dabei tangential disponiert (825). Eine Dissoziation des Häms unter Abspaltung von Eisen findet unter physiologischen Bedingungen nicht statt (280,1176).

Das Hb dient dem Sauerstofftransport (2,165,274,343,580,640,1067,1167) von den Lungenkapillaren zu jeder einzelnen Körperzelle (165,404,413). Das Hb-Molekül geht dabei eine zyclische Bindung mit O_2 ein (345), ohne daß dabei die Wertigkeit des Fe^{++} verändert würde (274,640). 1 Gramm Hb kann dabei ca. 400 ccm O_2 binden (theoretisch 401,4ccm O_2 bei 37° Celsius)(158). Pro Atom Eisen wird also 1 Molekül O_2 locker gebunden (274). Das Hämoglobin-Häm ist ein Protoporphyrin, von dem es theoretisch 4 Typen gibt (77). Diese sind in Abbildung 31 (S. 182) dargestellt. Normalerweise wird nur ein Häm vom Typ III gefunden (77,403). Nur beim fetalen Hämoglobin konnte auch ein Häm vom Typ I entdeckt werden (77). Im allgemeinen liegt aber auch beim Fet dasselbe Häm vor, wie es beim Erwachsenen gefunden wird. Auch die Säugetiere besitzen in ihrem Hbdasselbe Häm.

Abbildung 29: Strukturformel des Hämoglobins. (Modifiziert nach Lit. 2,77,118,158,274,297,342,403,404,618,791,825,972,1174,1175,1176).



Die Tetrapyrrolsynthese zum Häm erfolgt im Körper selbst (158). Als Bausteine kommen eine ganze Anzahl von Aminosäuren als Pyrrolvorstufe in Frage, nicht etwa nur Tryptophan (158). Die Synthese des Häms erfolgt in 5 Stufen (158), die in Abbildung 31a, (S. 207) dargestellt sind.

Diese Synthese erfolgt im Erythroblasten des Knochenmarks (403).

Im Blut kreisen ständig Substanzen, die durch ihre Reduktionskraft eine Oxydation des Hämoglobin zu Hämoglobin verhindern (158). Solange der Erythrocyt intakt ist, nimmt das Hb-Molekül selbst am Stoffwechsel nicht teil (586). Erst nach dem Zerfall des Erythrocyten kommt es auch zum Hb-Abbau, bei dem unter Oxydation und anschließender Eröffnung des Porphyrinringes das Eisen aus dem Molekül frei wird (281). Das so in Freiheit gesetz-

Abbildung 30: Schematische Darstellung des Hämoglobinmoleküls
(Nach Lit. 118,342,825).

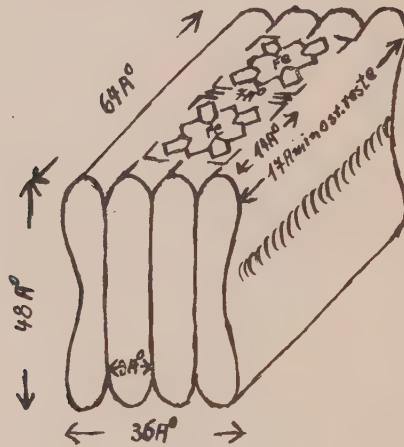
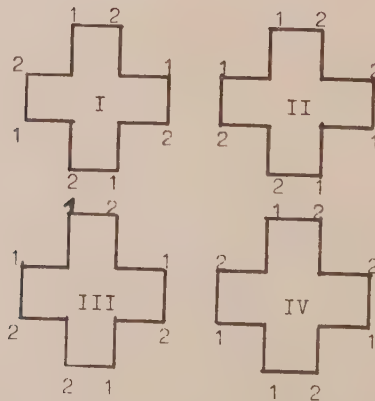


Abbildung 31: Protoporphyrin-Typen. (Nach Lit. 77).



1= Methylgruppe; 2= restliche Gruppen.

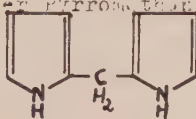
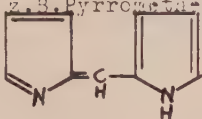
Abbildung 31a: Stufen der Hämbildung. (Nach Lit. 158).

1. Stufe:

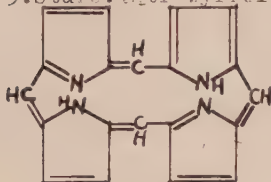


2. Stufe: Dipyrrolverbindungen

Pyrrolstufe: z.B. Pyrrolostein oder Pyrrolostein



3. Stufe: Tetrapyrrolstufe: Porphyrin



4. Stufe: Ferro-Porphyrin-Komplexsalz-Bildung

5. Stufe: Anlagerung des Häms an das Globin.

te Eisen wird vor allem durch die Milz wieder eingefangen (165) und erneut dem Knochenmark bei Bedarf zur Verfügung gestellt (347,404). Der Hb-Abbau verursacht also innerhalb des Körpers einen eigenen Eisenkreislauf (274,404). Die Abbauprodukte, die im Anschluß an die Ringsprengung des Häms weiter noch entstehen, sind also alle eisenfrei (195,281,936,1175) und interessieren in diesem Zusammenhang nicht mehr. Erwähnt sei noch, daß etwa 2 - 10 % des Zelleisens des Erythrocyten als Nicht-Hb-Eisen vorliegen (124).

Die Hb-Synthese kann durch verschiedene Noxen gestört werden. (158). In diesem Sinne wirken beispielsweise Blei, Quecksilber, Gold und Zinn (158). Ihre Wirkung besteht wahrscheinlich in einer Störung der zur Hb-Synthese erforderlichen Fermentsysteme. Die hierfür erforderlichen Dosen dieser Noxen liegen beträchtlich über der Konzentration, in der sie normalerweise im Körper auftreten oder in der Nahrung enthalten sind. Erwähnt sei auch noch, daß zur Erythropoese selbst noch das Vitamin B₁₂ erforderlich ist (158), über das im Abschnitt Kobalt, S. 308 ff eingehend gesprochen wird.

Darüber hinaus aber regt das Kobalt (158,1094,1096) ebenso wie viele andere Elemente, z.B. Kupfer (158,403,404), Nickel (158), Mangan (158,404), Titan (158), Zink (158), Arsen (158,

165,364,403,404), Rubidium, Vanadium (158), Chrom (158,403), Quecksilber (158), Antimon (158,403) und Blei (158) in entsprechender Dosierung die Hb-Bildung an (158,404). Man spricht hier von der Schwermetallkatalyse der Hb-Bildung. Es scheint sich aber dabei nicht um eine Katalyse im streng chemischen Sinne zu handeln, sondern um eine Art unspezifischen Knochenmarksreiz (158), der dann sekundär zur vermehrten Hb-Bildung führt (158). Auch Sauerstoffmangel regt die Hb-Bildung an, was zur Polycythämie als Anpassungserscheinung an den Sauerstoffmangel führt (158).

Während das Häm bei Mensch und Tier gleich ist (158), von der einen Ausnahme beim menschlichen Feten (77,403) wurde bereits berichtet, zeigt sich im Globinanteil eine Artspezifität der einzelnen Lebewesen (109,158).

Die Tabelle 38 zeigt die prozentuelle Zusammensetzung des Globinanteiles des humanen Erwachsenen-Hb.

Tabelle 38: Zusammensetzung des Globinanteiles des humanen Erwachsenen-Hämoglobins (Nach Lit. 118).

Arginin	3,71 %
Histidin	8,45
Lysin	8,10
Tyrosin	3,15
Tryptophan	1,28
Phenylalanin	6,68
Prolin	2,1
Oxyprolin	1,0
Serin	5,19
Leucin	15,1
Isoleucin	1,5
Valin	8,85
Alanin	7,6
Glycin	5,6
Threonin	3,82
Cystin	0,82
Methionin	0,72
Glutaminsäure	8,5
Asparaginsäure	10,3
Amino-N	1,01

Aber auch beim Menschen selbst gibt es verschiedene Hämoglobine, die sich alle im wesentlichen durch die Anordnung und Lagerung der Bausteine im Globinanteil unterscheiden (109,158). Hierdurch kommt es meist zu einer anderen Faltung der Polypeptidketten (825) und damit zu einem Unterschied in der Zahl der sauren und basischen Gruppen, die z.B. für die Ionisation zur Verfügung stehen (825).

Physiologisch treten derartige Hämoglobine im Verlauf der fetalen Entwicklung auf. Das beim Erwachsenen vorliegende Hb, das sogenannte Erwachsenen-Hb (76,109,228), wird zum größten Teil erst nach der Geburt gebildet. Der Neugeborene weist in seinem Blut nur 20 - 40 % des Hb als Erwachsenen-Hb auf (76,109). Der Rest besteht aus sogenanntem fetalen Hb (76,109,158,228). Das fetale Hb verschwindet praktisch während der ersten Lebensmonate (76,228). Es kann aber auch beim Erwachsenen noch in minimalen Spuren gefunden werden. Allerdings ist ein Anteil von mehr als 1,5 - 2 % beim Erwachsenen als pathologisch anzusehen (109).

Obwohl erst in den letzten Fetalmonaten das normale Fetal-Hb durch Erwachsenen-Hb ersetzt wird (228), kann schon beim Feten im Alter von 5 Monaten etwa 6% Erwachsenen-Hb nachgewiesen werden (76,109). Bei noch jüngeren Feten findet sich dagegen ein Hb, das in seinem Aufbau zwischen dem Fetal-Hb und dem Erwachsenen-Hb steht (106,228). Zu dieser Zeit kann das spätere Fetal-Hb noch nicht nachgewiesen werden (228). Erst bei älteren Feten wird es dann durch das eigentliche Fetal-Hb ersetzt (228). Im Laufe seiner Entwicklung zeigt der Mensch also eine wechselnde Zusammensetzung seines Hb; in der Tabelle 39 wird eine zusammenfassende Übersicht hierüber gegeben.

Tabelle 39: Hämoglobin-Formen im Laufe der Entwicklung.
(76,109)

1. Normal-Hb sehr junger Feten		
2. Fetales Hb	Neugeborener	60-80 %
	Erwachsener	höchstens 2 %
3. Erwachsenen-Hb	des Gesamt-Hb	
	Fet 5 Monate	6%
	Neugeborener	20-40 %
	Säugling, 2 Monate	50 %
	Säugling, 4 Monate	80-90 %
	Erwachsener	98-100%

Das Erwachsenen-Hb, auch Hb-A genannt (Adultus) (109), ist also das normale menschliche Hb, wenn man von der fetalen Entwicklung absieht. Daneben tauchen aber auch noch einige pathologische Hb-Formen auf. Insgesamt sind bisher 8 verschiedene pathologische Hb-Formen beim Menschen bekannt geworden. Ihr Vorkommen ist allerdings mit Ausnahme des Sichelzelltyps äußerst selten. Im einzelnen werden sie als HbC, HbD, HbE, HbG, HbH, HbI, HbM und HbS (Sichelzell-Hb) bezeichnet (109, 825). Das Fetale Hb wird in dieser Terminologie als HbF geführt (109). Das Hb sehr junger Feten hat bisher noch keine Bezeichnung im Rahmen dieser Aufstellung bekommen. Gelegentlich wird auch ein kombiniertes Auftreten abartiger Hb-Formen beobachtet, so z.B. HbF + HbS, HbF + HbE.

Noch unentschieden ist die Frage, ob zwischen den verschiedenen Hb-Formen, die im Laufe der fetalen Entwicklung auftreten und den verschiedenen Perioden der Blutbildung ein Zusammenhang besteht.

Bekanntlich wird in der frühen Fetalzeit das Blut in der Gefäßwand (Blutstammzellen) gebildet (158). Diese Form der Blutbildung endet etwa mit dem 3. Fetalmonat (158). In der Folgezeit wird dann das Blut zunächst in der Leber, dann auch in der Milz gebildet (158). Später kommt noch die Bildung im Knochenmark hinzu (158). Bei der Geburt ist die Blutbildung praktisch nur noch auf das Knochenmark beschränkt (158). Theoretisch läßt sich daher leicht ein Zusammenhang zwischen den einzelnen Hb-Formen und den Blutbildungsperioden finden. Ob allerdings ein solcher Zusammenhang besteht, in dem Sinne, daß das Hb der jungen Feten in den Gefäßwänden, das HbF durch die Leber und später die Milz und das HbA durch das Knochenmark gebildet wird, muß sich erst noch erweisen.

Der Hb-Gehalt des Blutes weist eine eindeutige Geschlechtsdifferenz auf (158). Der Mann besitzt im Durchschnitt 16g, die Frau 14g Hb in 100ccm Vollblut (158, 430). Diese Geschlechtsdifferenz tritt ab der Pubertät auf (20, 165, 198, 404, 869, 942, 1066), vorher ist der Gehalt bei beiden Geschlechtern gleich. Dabei zeigt das Hb während der Kindheit, insbesondere in den ersten Lebensmonaten ein charakteristisches Verhalten (158, 865). In der Tabelle 40 sind die einzelnen Werte zusammenge-

stellt.

Tabelle 40: Hämoglobingehalt des Blutes in den verschiedenen Lebensaltern (158).

Alter	beide Geschlechter	Mann	Frau
1 Tag	23 - 24		
3 Tage	21 - 22		
1 Woche	19 - 21		
2 Wochen	17 - 18		
1 Monat	17 - 18		
2 Monate	13 - 16		
3 Monate	12 - 13		
3 - 5 Monate	12 - 14		
5 - 12 Monate	13 - 14		
1 - 2 Jahre	12 - 14		
3 - 5 Jahre	12 - 13		
6 - 10 Jahre	12 - 13		
11 - 15 Jahre	13 - 14		
16 - 60 Jahre		15 - 16	14 - 15
über 60 Jahre		14 - 15	14 - 15

Die Werte bedeuten g Hb / 100 ccm Vollblut

---.---.---.---.---

Der Neugeborene weist also einen sehr hohen Hb-Wert auf (158, 865), der rasch absinkt und gegen Ende des 3. Monats seinen niedrigsten Wert erreicht (158). Dann folgt ein langsamer Wiederanstieg. Es kann also ein ähnliches Verhalten wie beim Serumeisenspiegel festgestellt werden. Möglicherweise stellt so der Serumeisenspiegel ein Prinzip dar, dem die Hb-bildung folgt. Die Gründe für die Geschlechtsdifferenz der Hb-werte sind dieselben, wie sie bereits bei den Geschlechtsdifferenzen des Serumeisens besprochen wurden (158).

Als Standart-wert wird in Deutschland ein Hb-Gehalt von 16g pro 100ccm Blut angenommen und gleich 100% gesetzt (158). Der Durchschnittswert der Frau mit 14g/100ccm Blut entspricht in der Vergleichsskala 90%.

Im frischen Muskelgewebe sind 0,12 - 1,46 % Hb enthalten (120). Selbst in der Zahnpulpa kann Hb nachgewiesen werden (198). Sein Vorkommen ist also nicht ausschließlich an die Erythrocyten gebunden, wenngleich diese den überwiegenden Teil des Körper Hb enthalten.

Dem Hämoglobin verwandt ist der rote Muskelfarbstoff, das Myoglobin (105,206,274). Es wird gelegentlich auch als Myo-

sin (274) oder als Muskel-Hämoglobin (206) bezeichnet. Angeblich soll das Myoglobin keine einheitliche Substanz im Körper darstellen (274,622). Myoglobin besitzt dasselbe Häm wie das Hämoglobin (158,342,1020,1167). Es unterscheidet sich also lediglich durch den Eiweißanteil vom Hb (274,791,1020). Ferner enthält das Myoglobin nur 1 Häm je Molekül (2,120,733). Das Molekulargewicht beträgt entsprechend ein Viertel des Hb-Molekulargewichtes (733), nämlich ca. 17000 - 17500 (120,136,158,399,1167,1177). Sein Eisengehalt entspricht mit 0,32 bis 0,35 % (120,136,158,399,404) dem des Hb. Die Aufgabe des Myoglobins besteht im Gegensatz zu der Transportfunktion des Hb vor allem in einer Sauerstoffspeicherung im Muskel (2,158,274,413). Auf diese Weise erhält der Muskel ein beschränktes Sauerstoffreservoir, das ihn funktionstüchtiger macht, da er dadurch von der augenblicklichen O_2 -Zufuhr durch das Hb unabhängiger ist. Myoglobin hat zu O_2 eine höhere Affinität als das Hb (158,274,1167); sie ist etwa 6 mal so stark (158). Auch im Myoglobin kann je Eisenatom, da heißt also je Myoglobinmolekül, ein Molekül O_2 gebunden werden. Auch hier erfolgt kein Valenzwechsel des zweiwertigen Eisenatoms (640,1167). Das Myoglobin gibt den Sauerstoff an die arbeitende Muskelzelle ab. Durch die Zwischenschaltung des Myoglobins wird die Sauerstoffversorgung der einzelnen Muskelzelle gleichmäßiger.

Der Myoglobingehalt des Körpers beträgt rund 10 % des Hb-Gehaltes (158). Alters- oder Geschlechtsunterschiede sind dabei nicht vorhanden (120). Der Gehalt im Muskel ist variabel und schwankt von 0,2 bis 0,81 % des Frischmuskels (120,198,399). Der Durchschnittswert beträgt 0,44 %. Der Herzmuskel enthält 0,33 % (120,399), der Uterus-Muskel 0,06 % (120,399) Myoglobin in der Frischsubstanz.

Aufbau und Abbau des Myoglobins erfolgen unabhängig vom Hb (158). Der Abbau entspricht dem des Hb und ergibt dieselben Endprodukte, u.a. auch Bilirubin (158). Bei Muskelatrophie ist der Gehalt des Muskels an Myoglobin wesentlich gesenkt (229), nicht dagegen der Gehalt an anderen Eisen-Chromo-Proteiden (299).

Zu diesen eisenhaltigen Chromoproteiden zählen eine ganze Anzahl von Fermenten. Neben den Cytochromen gehören vor allem

die Katalasen und die Peroxydasen hierher. Auch die Katalasen sind Eisen-Porphyrin-Protein-Komplexe (98,103,158,165,206, 241,263,274,282,297,342,343,344,345,388,398,404,418,610,640, 754,777,791,867,997,1016,1174). Ihr Molekulargewicht beträgt etwa 220000 - 300000 (158,324,342,344,986,997,1167,1169,1176, 1177), der Eisengehalt 0,08 - 0,12 % (158,317,324,984,986). Die Katalasen enthalten wie das Hb pro Molekül 4 prosthetische Gruppen, also 4 Eisenatome (105,120,344,986,1176,1177). Dabei sind alle 4 Eisenatome dreiwertig (15,517,640,986,997, 1167). Die Seitenketten des Protohämins der Katalasen entsprechen denen des Hb vollständig (297). Die Hämingruppe ist durch Hauptvalenzen mit dem Eiweißbestandteil der Fermente einem Globin (274) verbunden (103).

Die Katalasen sind kein einheitlicher chemischer Stoff, sondern je nach Herkunft verschieden. Auch hier liegt die Verschiedenartigkeit im Eiweißanteil begründet. Bisher konnten mit Sicherheit 7 verschiedene Katalasen nachgewiesen werden (105). Die Benennung erfolgt nach der Herkunft (158,317,507, 640,984,1176), z.B. Ochsenleberkatalase oder menschliche Erythrocytenkatalase. Katalasen sind in allen bisher untersuchten Geweben enthalten (985). Die größte Menge findet sich in der Leber (342,985,986) und in den Erythrocyten (985,986,1169). Bereits im allgemeinen Teil, S.65 ff., wurde die Wirkung der Katalasen besprochen, so daß sich eine Wiederholung hier erübrigt. Erwähnt sei nur, daß die Katalasen eines der stärksten Fermente des Körpers darstellen (997).

Der Katalasegehalt des Blutes zeigt wieder eine charakteristische Geschlechtsdifferenz. Er liegt bei Männern stets höher als bei gleichaltrigen Frauen (507). Erwähnt sei, daß die Katalasen auch im Serum (158) und im Urin (1060) nachgewiesen werden können.

Während die durchschnittliche Katalaseaktivität im Urin 4,12 KAE ¹⁾ beträgt (1060), ist diese bei verschiedenen Nierenerkrankungen auffallend erhöht (1060). Bei der Glomerulonephritis z.B. beträgt sie 36000 KAE (1060). Maligne Tumoren zeigen

Anmerkung 1): 1 KAE (Katalase-Aktivitäts-Einheit) bedeutet die Freisetzung von $1\text{mm}^3 \text{O}_2$ in 15 Sekunden (1060).

einen erheblichen Katalaseabfall gegenüber dem Normalgewebe (158,170).

Die Peroxydasen stellen ebenfalls Ferri-Porphyrin-Protein-Komplexe dar (98,103,105,158,206,241,263,274,282,297,342,343,344,345,388,398,610,640,754,777,791,867,871,997,1016,1174). Mehrere, im chemischen Aufbau teilweise erheblich voneinander abweichende Peroxydasen sind bekannt. Im menschlichen Körper wurden bisher Peroxydasen in der Muttermilch (342,791,986,997,1169,1173,1177), in den Leukocyten der myeloischen Reihe (16,17,640,791,986,997,1016,1169,1176,1177), in der Milz (986,997) und in der Lunge (986,997) entdeckt. Die meisten bekannten Peroxydasen sind pflanzlicher Herkunft. Im allgemeinen liegt das Molekulargewicht der Peroxydasen um 40000 bis 100000 (324,986,1167). Auch die Peroxydasen wurden bereits im allgemeinen Teil, S. 66 ff., näher besprochen.

Über die Peroxydasen der Milz und der Lunge sind nähere Einzelheiten nicht bekannt (986,997). Bei der Lactoperoxydase (640,1169,1176,1177) beträgt der Eisengehalt 0,085 % (640,1177), das Molekulargewicht wird entweder mit 44000 (344,986) oder mit 93000 (640) angegeben. Diese Peroxydase kommt außer in der Muttermilch auch in anderen Milcharten vor (640). So ist bekannt, daß in 1 Liter Kuhmilch ca. 100mg davon enthalten sind (640), was einer Konzentration von 10mg/100ccm entspricht.

Die in den Leukocyten der myeloischen Reihe vorkommende Peroxydase trägt die Bezeichnung Myelo- (640,1169,1176,1177) oder Verdo-Peroxydase (16,17,342,344,986,997,1016,1169). In den Lymphocyten kann sie nicht gefunden werden (1176). Die Eisenkonzentration dieses Fermentes beträgt rund 0,1% (16,640,986,1177), das Molekulargewicht 56000 (640,1169). Die Verdoperoxydase ist auch im Serum nachzuweisen. Ihre Konzentration soll angeblich 1% betragen. Dieser Wert ist aber sicherlich viel zu hoch, da ja selbst in den Leukocyten der myeloischen Reihe, deren Gehalt einwandfrei größer ist, nur eine Konzentration von 0,4 - 0,7 % der Frischsubstanz vorliegt (16,986,1176).

Die prosthetische Gruppe der Verdoperoxydase ist ein grünes, chemisch unbekanntes Hämin (640). Daher rührt auch die Bezeichnung Verdoperoxydase. Dieses Hämin ist nicht identisch mit dem

Protohämin des Hämoglobins. Über die prosthetischen Gruppen anderer Peroxydassen liegen eingehende Untersuchungen noch nicht vor (1176). Es kann lediglich gesagt werden, daß offensichtlich ein einheitliches Peroxydase-Hämin, ähnlich dem Katalase-Hämin, nicht existiert. Es besteht also zumindestens theoretisch die Möglichkeit, daß auch Peroxydassen mit dem Hämoglobin-Hämin als prosthetische Gruppe existieren (105,297). Die Peroxydassen besitzen je Molekül 1 prosthetische Gruppe und damit 1 zentrales Eisenatom (120). Einheitlich in allen bisher untersuchten Peroxydassen liegt das zentrale Eisenatom in der Ruheform als dreiwertiges Eisenatom vor (105,249,640,1167,1176). Im allgemeinen nimmt man an, daß die Fermentwirkung durch einen cyclischen Valenzwechsel dieses zentralen Eisenatoms ausgelöst wird (1078). Die prosthetische Gruppe ist wie bei den Katalasen mittels Hauptvalenzen an das Fermenteiweiß, ein Globin (274), gebunden (103).

Eine weitere Gruppe von Eisenporphyrinproteinkomplexen, die im Stoffwechsel eine wesentliche Rolle spielen, sind die sogenannten Cytochrome oder Zellfarbstoffe (31,98,105,122,158,165,206,241,263,274,342,344,345,388,398,404,418,640,754,777,791,867,871,997,1016,1174,1177).

Von den Cytochromen sind bisher drei Arten bekannt: Cytochrom a, b, c (158,274,324,492,640,791,997,1169,1174). Dabei sind die Cytochrome a und b keine einheitlichen Substanzen (344,986); deshalb können aus ihnen Untergruppen isoliert werden¹ (1174). Bis heute kennt man Cytochrom a₁, a₂, a₃, b₁, b₂.

Die Cytochrome besitzen je Fermentmolekül 1 prosthetische Gruppe und damit 1 zentrales Eisenatom (120,986). Das Cytochrom c ist in seinem chemischen Aufbau am besten bekannt (105,274). Es ist nämlich im Verhältnis zu Cytochrom a und b relativ stabil (997,1176) und dazu in fast allen Zellen des Körpers nachweisbar, während die Cytochrome a und b innerhalb des menschlichen Körpers bisher mit Sicherheit nur in wenigen Organen nachgewiesen werden können (16,997,1170a). Sämtlichen Cytochromen gemeinsam ist es, daß das zentrale Eisenatom einem cyclischen Valenzwechsel im Rahmen der Fermenttätigkeit unterliegt (2,158,274,249,404,640,791,986,1078,1140,1167). Die Wirkungsweise der Cytochrome wurde bereits im allgemeinen Teil,

S. 62 ff., eingehend besprochen.

Das Molekulargewicht des Cytochrom c wird mit 12270 - 16500 angegeben (31,274,324,342,344,986,997,1022,1167), der Mittelwert beträgt 13800. Die verschiedenen Gewichtsangaben variieren entsprechend der verschiedenen Herkunft des jeweils untersuchten Cytochrom c und der dadurch bedingten verschiedenartigen Zusammensetzung des Fermenteiweißes. Der Eisengehalt dieses Fermentes wird im Mittel mit 0,4% angegeben, wobei die Literaturangaben zwischen 0,34 und 0,46% schwanken (31,274,324,344,986,997). Die Strukturformel der prosthetischen Gruppe des Cytochrom c ist aufgeklärt und wird in Abbildung 32, S. 217, wiedergegeben. Beim Cytochrom c liegt die Häminscheibe in einer Mulde des Apofermentes (105). Dabei sind die Thiolreste zweier Cysteingruppen an die Vinylseitenketten des Hämins angelagert (105). Über diese resistente Thioäther-Verbindung ist die prosthetische Gruppe sehr fest mit dem Proteinträger verbunden (105).

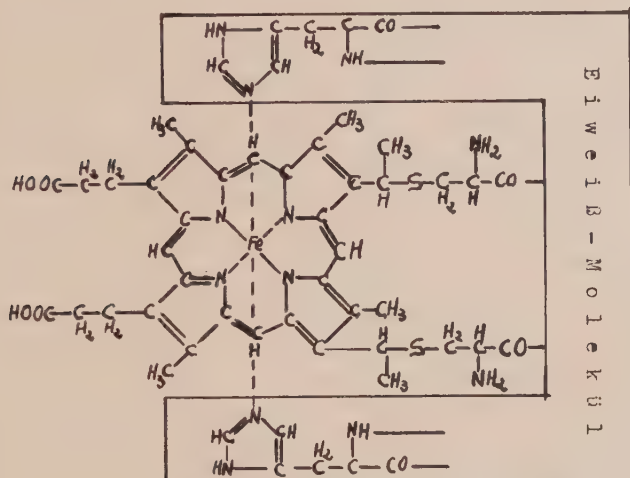
Eingehender untersucht wurde der Cytochrom c Gehalt von Herz und Muskel innerhalb der einzelnen Altersstufen. Dabei ergibt sich ein niedriger Gehalt bei Kindern (158); in der Pubertät erfolgt ein Anstieg (158), der zur normalen Höhe der Erwachsenenkonzentration führt. Im Alter zeigt sich dann wieder ein Absinken (158,198). Auffallend ist dabei vor allem eine senile Involution der peripheren Muskulatur (158), während der

Tabelle 41: Cytochrom c Gehalt in verschiedenen Altersstufen
(Nach Lit. 158).

Alter	Herz	Muskel
0 - 10 Jahre	2,0	0,65 mg/100g
20 - 30	4,24	1,44 Frischsubstanz
30 - 40	3,93	1,13
40 - 50	2,99	0,86
50 - 60	3,86	1,47
60 - 70	3,54	1,04
70 - 80	3,33	0,95
80 - 90	3,62	0,96

Abbildung 32: Strukturformel des Cytochrom c.

(Modifiziert nach Lit. 31,158,274,388,342,581,
986,997,1174).



— • — • — • — • — • — • — • — • — • — • — • — • — •

Herzmuskel, der an sich sehr Cytochrom-reich ist (48,198,791, 1022), seine Konzentration im Alter nur sehr langsam herabsetzt. In der Tabelle 41 (S. 216) sind die einzelnen Cytochrom c Werte im Verlauf verschiedener Altersstufen im Herz und im Skelettmuskel zusammengestellt. Auffallend ist auch, daß in Spermatozoen kein Cytochrom c nachgewiesen werden kann (1181) und daß auch die Placenta fast kein Cytochrom c enthält (1176). Das Cytochrom c ist, wie schon erwähnt, relativ stabil (997,1176) und auch nicht autoxydabel (158,274,1176). Wahrscheinlich liegt der Grund hierfür darin, daß das Eisen in seinem Hämin covalent so abgebunden ist, daß keine Valenz frei werden kann (105).

Während das Cytochrom c ein eigenes Hämin besitzt (342), das als Dicystein-Porphyrin anzusprechen ist (282), entsprechen die Seitenketten des Hämins bei den b-Cytochromen vollständig denen des Hämoglobins (342).

Die Cytochrome b_2 und a_3 haben sich angeblich als autoxydabel erwiesen, im Gegensatz zu den übrigen Cytochromen. Dabei werden aber die Untergruppen vielfach als Umwandlungsprodukte ein und derselben Grundform betrachtet (1174). Solange aber die chemische Natur dieser Hämine nicht näher bekannt ist (1174), kann hierüber eine genaue Aussage verständlicherweise nicht gemacht werden. Im Cytochrom a_3 liegt als prosthetische Gruppe ein Spirographis-Hämin (Chlorocruorin) als prosthetische Gruppe vor (342).

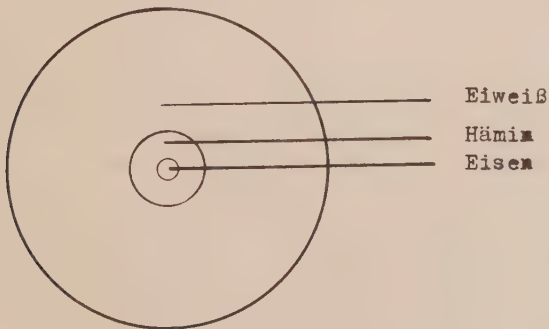
Die Art der Bindung des Hämins an das Eiweiß in den Cytochromen, in allen Fällen ein Globin (274), beeinflusst sowohl den Energiebedarf, als auch die Geschwindigkeit des Valenzwechsels (1084). Da die Cytochrome, mit Ausnahme von b_2 und a_3 nicht autoxydabel sind (158,791,997), bedürfen sie zu ihrer Wirksamkeit eines eigenen Fermentsystemes, an dessen Spitze die Cytochromoxydase steht. (Vergleiche hierzu auch allgemeiner Teil, S. 61 ff.). Dieses Ferment ist autoxydabel und oxydiert seinerseits die Cytochrome (105,274,791,986,997, 1074). Da das Ferment auch in der Lage ist, Indophenol zu synthetisieren (344,986), wird es auch noch gelegentlich als Indophenoloxydase bezeichnet (158,297,986,1174). Vereinzelt wird dabei angenommen, daß die Indophenol-Wirkung des Fermentes nur durch Verunreinigung der Cytochromoxydase ausgelöst wird (1174). Beweise für diese Anschauung liegen aber noch nicht vor. Das Ferment ist identisch mit dem sogenannten roten eisenhaltigen Atmungsferment Warburgs (158,205,241,274, 297,344,388,640,791,1116,1169,1174). Auch dieses Ferment stellt einen Eisen-Porphyrin-Protein-Komplex dar (77,98,122, 158,165,297,388,404,610,791,867,986,1084,1174). Sein Molekulargewicht beträgt rund 75000 (324,1080), pro Molekül enthält es eine prosthetische Gruppe mit je einem zentralen Eisenatom (791). Für das Ferment ist der Valenzwechsel des Zentralatoms nachgewiesen (2,249,404,986,1140,1174). Das Hämin der Cytochromoxydase ist dem Chlorocruorin (Spirographis-Hämin) weitgehend ähnlich (105,297). Aus diesem Grunde wird auch gelegentlich vermutet, daß das Ferment mit dem Cytochrom a_3 identisch wäre (205,344,791,986), das dasselbe oder doch

ein sehr ähnlich gebautes Hämin besitzt (342). Die Eiweißkomponente des Moleküls ist ein Globin (274). Der Cytochromoxydase-Gehalt der Zelle beträgt im Durchschnitt etwa 0,1 mg/100g Frischsubstanz, also rund $\frac{1}{3}$ bis $\frac{1}{4}$ des durchschnittlichen Cytochrom-c-Gehaltes (48).

Zusätzlich zur Cytochromoxydase können die Cytochrome auch durch andere Wirkstoffe oxydiert werden (158,997), doch sind Einzelheiten hierüber nur spärlich bekannt. Die Reduktion der Cytochrome erfolgt durch eine Vielzahl von reduzierenden Substanzen, wobei sich die Cytochrome als sehr leicht reduzierbar erweisen (132,158,519,997,1176,1177).

Mit großer Wahrscheinlichkeit ist anzunehmen, daß es noch mehrere derartige eisenhaltige Fermente gibt, die beim Zellstoffwechsel eine Rolle spielen (2,165,398,404). Einzelheiten hierüber, insbesondere Tatsachen über den chemischen Aufbau derartiger Fermente sind aber bis heute noch unbekannt. Hinsichtlich der Größenverhältnisse der einzelnen Fermentkomponenten sei erwähnt, daß das Hämin in allen Fällen nur einen verschwindend kleinen Teil des Fermentmoleküls bildet. Die Abbildung 33 vermittelt ein ungefähres Bild dieser Verhältnisse.

Abbildung 33: Größenverhältnisse der einzelnen Komponenten von Hämin-Fermenten (Nach Lit. 1084).



Sämtliche, dem Zellstoffwechsel dienenden Hämin-Fermente sind zusammen mit vielen anderen Zellfermenten vor allem in den Mitochondrien des Zellplasmas verankert (158).

Unbekannt ist es, inwieweit die eisenhaltigen Zellfermente von Zeit zu Zeit einer Erneuerung bedürfen, etwa ähnlich dem Hämoglobin (2). Auffallend ist, daß bei einer Störung der Hämoglobinsynthese stets eine kompensatorische Vermehrung der Hämin-Zell-Fermente zu beobachten ist (158). So kann beispielsweise bei der perniziösen Anämie kein Cytochrommangel gefunden werden (158).

Interessant ist es, daß die Cytochrome auch beim Stoffwechsel einzelner Bakterien und Pilze eine Rolle spielen (342; 986, 997). Erst durch die verschiedene Wirkungsart bei Bakterien ist es z.B. gelungen die einzelnen Untergruppen der Cytochrome zu bestimmen. Noch offen ist dabei die Frage, ob dieser Tatsache eine pathogenetische Rolle zukommt. Insbesondere verdient hier die Erforschung des Diphtherie-Toxins Beachtung, das von einzelnen Autoren als Protein eines an der Atmung beteiligten eisenhaltigen Fermentes angesehen wird (772, 773). Es scheinen hier enge Beziehungen zum Cytochrom c vorzuliegen. Die Zukunft muß erst noch erweisen, ob die Wirkung des Diphtherie-toxins in einer Störung der fermentativen Vorgänge bei der oxydativen Atmung beruht, etwa durch übermäßige Zufuhr des Apofermentes des Cytochrom c. Möglicherweise liegt aber im Diphtherie-Toxin nur ein dem Apoferment ähnliches Protein vor, das zur prosthetischen Gruppe eine höhere Affinität besitzt, dessen fermentative Wirkung aber nur gering ist.

Auffallend ist, daß in allen bisher geklärten Fällen diese Fermente nicht nur ein Tetrapyrrolderivat als prosthetische Gruppe aufweisen, sondern als Apoferment stets ein Globin (274), das beim Menschen in jedem Fall aus annähernd der gleichen Anzahl von Aminosäuren aufgebaut ist (504).

Das Hämin-Eisen erfaßt aber nur einen Teil des gesamten Zelleisens (2, 610). Außer in den bisher erwähnten Hämin-Fermenten ist Eisen teils regelmäßig, teils nur gelegentlich in einer Vielzahl anderer Fermente enthalten (98, 265). Bei einigen Fermenten vermag Eisen den natürlichen Aktivator zu ersetzen. Umgekehrt lassen sich gelegentlich auch eisenaktivierte Fer-

mente durch andere Elemente aktivieren, so daß eine gegenseitige Ersetzbarkeit vorliegt (751).

Im einzelnen werden im Sinne einer Aktivierung folgende Fermente von Eisen beeinflusst: (Über die einzelnen Fermente vergleiche das Kapitel "Spurenelemente und Fermente" im allgemeinen Teil, S. 40 ff!)

Cholinesterasen (67,997)

Phosphatasen (344,56,670,671)

Nierenphosphatase (670)

Alkalische Phosphatasen (829)

Metaphosphomonoesterase (51,52)

Pyrophosphomonoesterase (51,52)

Polyphosphomonoesterase (51,52)

Adenylpyrophosphatase (230)

Glycerophosphatase (51,52)

Aldolasen (265,1081)

Muskel-Aldolase (1079)

Arginase (52,986,997)

Peptidasen (344,581,609,664,791)

Dipeptidasen (344)

Serumdipeptidasen (655)

Anaerodipeptidase (653)

DL-Leucylpeptidase (344,657)

L-Leucin-Aminoexopeptidase (344,944,946,948)

Polypeptidasen (2)

Kathepsin

Desoxyribonuclease (249)

Homogentisinsäureoxydase (Homogentisicase) (156,196,993)

Succinodehydrogenase (Bernsteinsäuredehydrogenase

Fumarsäurehydrogenase) (387)

Tyrosinase (Monophenoloxydase) (274)

Dioxmalleinsäureoxydase (640)

Carboxylasen (207,562,631)

Oxalessigsäuredecarboxylase (β -Carboxylase) (755)

Oxalbernsteinsäuredecarboxylase (176)

Brenztraubensäuredecarboxylase (207, 986)

Uricase (791)

Aconitase (211,720,993)

Phosphoglucomutase als 2. Metall (966)

Tabelle 42 : Eisenverbindungen im Körper. (342,1167).

Wirkstoff	Herkunft	Menge im Kp.	g Fe insg. Kp.	% des Kp.-Fe	Moleku- largew.	Chemische Bezeich- nung der Fe-gruppe	Wertig- keit	Funktion	% Fe
Hämoglobin	Erythro- cyten	900g	3	60-70	68000	Fell-Protoporphy- rin	2	O-Transport	0,334
Myoglobin	Muskel- zelle	40g	0,13	3-5	17000	Fell-Protoporphy- rin	2	O-Transport u. Lagerung	0,334
Katalasen	Leber				220000- 300000	Fell-Protoporphy- rin	3(+2)	H ₂ O ₂ -Abbau	0,08- 0,12
Verdoper- oxydase	Leuko- cyten				56000	Fell-Protoporphy- rin	3(+2)	Peroxyd- abbau	0,1
Lactoper- oxydase	Mutter- milch				44000 (93000)	Fell-Protoporphy- rin	3(+2)	Peroxyd- abbau	0,085
Cytocchrom- oxydase	Leber	0,2g	0,001	0,02	75000	Fe-Spirographin	2+3	Cytochrom- oxydation	0,074
Cytocchrom c	Herz	0,78g	0,003	0,06	12270- 16500	Fe-Cystein-Proto- porphyrin	2+3	Elektromen- transport	0,4
Cytochrom a	Herz					Fe-Spirographin	2+3	Elektromen- transport	
Cytochrom b	Leuko- cyten					Fe-Protoporphyrin	2+3	Elektromen- transport	
Transferrin	Serum	10g	0,004	0,1	90000	Ferrihydroxydphos- phat	3	Fe-Transport	0,12 maxim.
Ferritin	Leber	2-4g	0,4- 0,8	15	460000- 500000	Ferrihydroxydphos- phat	3	Fe-Lagerung u. Resorption	24 maxim.
Hämosiderin	Leber				460000	Ferrihydroxydphos- phat	3	Fe-Lagerung u. Entgiftung	36 maxim.
Gesamt-Kp.			4-5g	100					

Selbst wenn nur ein Teil der angeführten Fermente in vivo durch Eisen beeinflusst werden, so zeigt diese Übersicht doch, daß die fermentative Bedeutung des Spurenelements Eisen nicht durch die Häminfermente erschöpft ist.

Erwähnt sei noch, daß Eisen auch eine hemmende Wirkung ausübt und zwar auf die Cholinoxydase (234).

Ein zusammenfassender Überblick über diejenigen Eisenverbindungen im menschlichen Körper, über deren chemischen Aufbau etwas bekannt ist, wird in der Tabelle 42, S. 222, gegeben. Die Tabelle 43 zeigt die Verteilung des Körpereisens auf die einzelnen Eisenfraktionen.

Tabelle 43: Verteilung des Körpereisens (2,77,84,120,158,165, 343,400,404,413,418,424,430,431,466,511,600,738, 754,867,958,970,980,1026)

1. Funktionseisen	3,5g	74%
Hämoglobin-Fe	2,4 g	52%
Myoglobin-Fe	0,22 g	4,5%
Zellferment-Fe	0,88 g	17,5%
2. Transporteisen	0,004g	0,08%
3. Depoteisen	1,3 g	26 %
Gesamtes Kp-Fe	4,804g	100%

-.--.-.-.-.-

Die Tabelle 44, S. 224, veranschaulicht die Einteilung in Häm- und Nichthäm-Eisen des Körpers (343,871). Die Abbildung 34 (S. 225) gibt einen Überblick über die einzelnen Hämverbindungen und ihre Bezeichnungen. In der Abbildung 35 (S. 226) werden dann noch einmal die wesentlichsten Eisenbewegungen im Körper grobschematisch dargestellt.

Da das fermentative Geschehen im Körper eng mit den übrigen Wirkstoffen, den Vitaminen und Hormonen, zusammenhängt, scheint es eigentlich selbstverständlich, daß zwischen dem Eisenstoffwechsel und den genannten Wirkstoffen enge Beziehungen bestehen.

Vor allem die Zusammenhänge zwischen Vitamin C und Eisenstoff-

Tabelle 44: Einteilung des Körpereisens nach der Art seiner chemischen Bindung (343).

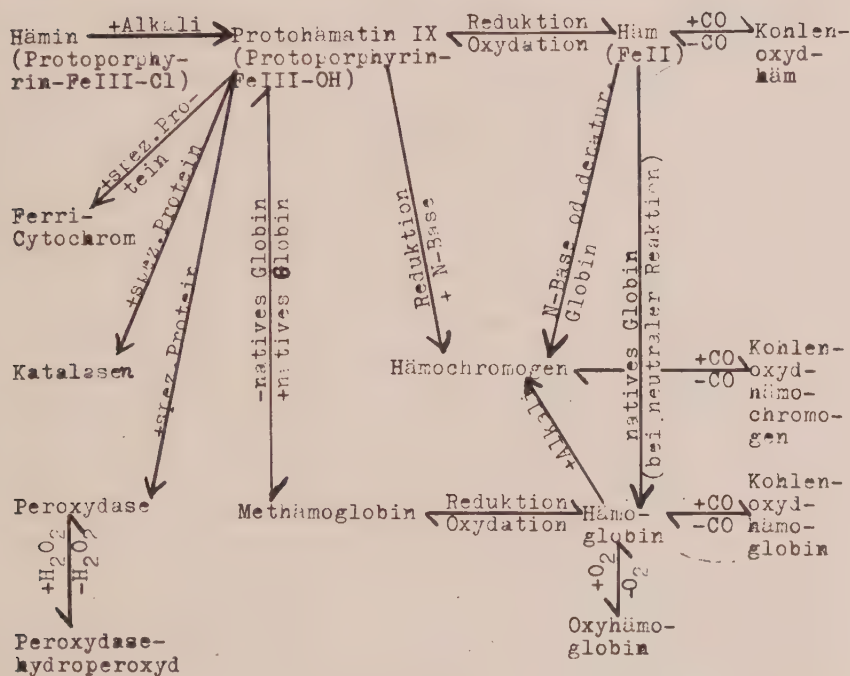
Hämoglobin	Häm-Enzyme		Hämverbindungen
Myoglobin			
Katalase			
Peroxydase			
Cytochrome			
sonst.Zellhämine			
Fe ⁺⁺ /Fe ⁺⁺⁺	monomolekulardisperses Fe		Nicht-Hämin Eisen
Transferrin			
Ferritin	Sol	in micellarer Ferri-	
Hämosiderin	Gel	hydroxydphosphatform	

-.--.-.-.-.-.-

wechsel sind auffallend (1052). Daß Vitamin C bereits bei der Aufnahme des Eisens eine resorptionsfördernde Rolle spielen kann (158,165,206,302,337,403,404,563,706,746,747,895,1012, 1013,1052,1120,1140), wurde bereits erwähnt. Damit sind aber die gegenseitigen Beziehungen nicht erschöpft. So liegt z.B. beim Skorbut immer auch ein Eisenmangel vor (1052). Aus diesem Grunde ist die reine Vitamin C Therapie des Skorbutus unzureichend (1052). Eine strenge Korrelation zwischen Eisen- und Ascorbinsäure-Spiegel im Serum besteht zwar nicht (867, 1026), aber eine gegenseitige Beeinflussung ist unverkennbar (21,581,895). So hebt normalerweise Vitamin C - Gabe den Serumeisenspiegel (895). Liegt aber ein Eisenmangel vor, so kommt es zu einer sogenannten paradoxen Serumeisensenkung (21). Auch zur vollen Vitamin-C-Wirkung ist Eisen erforderlich (77). Die Zusammenhänge müssen daher im intermediären Stoffwechsel zu suchen sein (21). Natürlich kann Vitamin C keinen Eisenmangel und umgekehrt Eisen keinen Vitamin C Mangel beheben.

Ähnlich scheinen die Verhältnisse beim Vitamin A zu liegen. Auch zu seiner Wirkung ist die Anwesenheit von Eisen erforderlich (709). Allerdings genügt allein schon die Konzentration des in jeder Zelle vorhandenen Häm-Eisens, um diese Wirkung zu erzielen (709). Durch mit Fettsäuren kombinierte Eisensalze läßt sich ein Vitamin A Mangelzustand leichten Grades the-

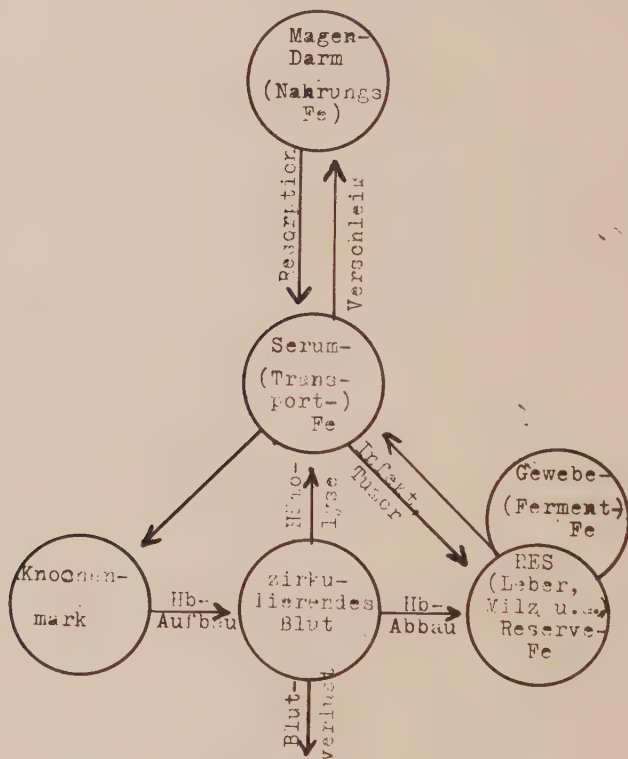
Abbildung 34: Überblick über die einzelnen Hämverbindungen und ihre Beziehungen zueinander (Nach Lit.103).



rapeutisch beeinflussen (77). Daraus kann der Schluß abgeleitet werden, daß das Eisen in einer noch nicht näher bekannten Form einzelne Funktionen des Vitamin A übernehmen kann. Auch zur vollen Vitamin B₂ Wirkung ist Eisen erforderlich (77).

Ferner liegen offensichtlich stoffwechsellmäßige Beziehungen des Eisens zum Vitamin-E-Haushalt vor. Häufige Eisengaben führen nämlich zu einem Vitamin-E-Verlust (131); dieselbe Wirkung hat aber Eisen auch auf den Vitamin-A-Haushalt (131). Auch hier kommt es durch gehäufte Eisengaben zum Vitamin-Verlust.

Abbildung 35: Schematische Darstellung der wesentlichsten Eisenbewegungen im Körper. (Modifiziert nach Lit. 124,165,404,413,624,1120).



Von den Zusammenhängen zwischen Hormonen und Eisen sind nur die zu den Schilddrüsen-Hormonen näher untersucht. Es darf aber mit hoher Wahrscheinlichkeit angenommen werden, daß bei der hervorstechenden Rolle des Eisens im intermediären Stoffwechsel auch Beziehungen zu einem Großteil der übrigen Hormonsysteme vorliegen. Einzelheiten hierüber sind aber noch

nicht bekannt.

Hyperthyreose, oder Thyroxingabe, beschleunigen nicht nur den Grundumsatz allgemein, sondern auch den Blutstoffwechsel (158); Auf- und Abbau sind dabei gleichmäßig beschleunigt (158). Beim Stoffwechselgesunden erzeugt anorganisches Jod dieselbe Wirkung (158). Dabei weist das Serumeisen einen charakteristischen Rückgang auf. Umgekehrt bewirkt Thyreoidektomie, respektive Methylthiouracyl-Gabe, eine Stoffwechsel-Verlangsamung, auch beim Blutstoffwechsel (158). Hierbei zeigt sich nun ein Ansteigen des Serumeisens und ein Entleeren der Eisenspeicher.

Aber auch zu den übrigen Spurenelementen liegen vielerlei Beziehungen vor. Insbesondere das Kupfer fällt hier ins Auge. Das bereits erwähnte gegenläufige Verhalten des Kupfers und des Eisens im Serum (150,158,403) ließ das Wort vom Kupfer-Eisen-Antagonismus (143,165,317,427,513,883,962) aufkommen. Tatsächlich ist ein Abfallen des Serumeisens sehr häufig von einem Kupferanstieg im Serum begleitet und umgekehrt (431,513,896). Trotzdem liegt aber kein echter Antagonismus vor. Allenfalls wäre noch an eine gegenseitige Verdrängung zu denken. Im Serum ist dies aber nicht gegeben (476), denn beide Spurenelemente sind an völlig verschiedenen Eiweißkörpern verankert.

Das Transferrin ist also nicht, wie vielfach vermutet wird, gleichzeitig ein Kupfer-Transporter (146). Auch andere Unterschiede liegen noch vor. So reagieren z.B. der Abfall des Serumeisens und seiner Bindungskapazität, ebenso wie ihr Wiederanstieg, im Infektgeschehen schneller als der Serum-Kupfer Spiegel (147,401). (Vergleiche hierzu auch die Abbildungen 25 und 26, S. 188 und 189!). Das Kupfer hinkt hier nach (401). So kommt es, daß oft der Kupferspiegel im Serum noch steigt, während der Serumeisenspiegel schon wieder steigt (401).

Mit großer Wahrscheinlichkeit liegt die Ursache für dieses gegenläufige Verhalten der beiden Elemente im Serum im intermediären Stoffwechsel begründet. Beide Elemente sind in ihrer Wirkung aufeinander angewiesen. Zur vollständigen Eisenausschüttung, insbesondere zu einer normalen Hämin-Proteid-Synthese, ist Kupfer als Katalysator erforderlich (388,703,1140),

wahrscheinlich als Bestandteil eines Fermentes. Daher kommt es bei Kupferarmut zu einem verminderten Gehalt an Eisenproteiden (32,703). Besonders die Fermente der intrazellulären Redoxsysteme sind betroffen. (Cytochrome, Cytochromoxydase, Katalase etc.) (32,703). Andererseits wird bei Eisenmangel nur wenig Kupfer resorbiert (912). Eine gegenseitige Ersetzbarkeit liegt nur in ganz geringem Grade vor, so daß sie praktisch keine Rolle spielt (841). Eisentherapie im Kupfermangel ist daher sinnlos (312,413). Möglicherweise kommt auch innerhalb des menschlichen Körpers ein Proteid vor, das mit beiden Elementen besetzt ist, ähnlich jenem Eisen-Kupfer-Nucleo-Protein, das bei Fischen gefunden werden kann (207). Anhaltspunkte dafür sind aber bisher noch nicht vorhanden.

Kupfer stimuliert die Bildung sämtlicher eisenhaltiger Proteide vom Hämcharakter. Aus diesem Grunde wurden früher vielfach Häm-Permente als kupferhaltige Fermente angesehen. Vereinzelt trifft man derartige Meinungen auch heute noch, etwa bei der Cytochromoxydase (158) oder bei den Peroxydasen.

Im Rahmen dieser stimulierenden Wirkung wird durch Kupfer auch die Hämoglobinbildung und damit die Erythropoese angeregt (158,403,404). Dieser hämatopoetische Effekt des Kupfers kommt auch vielen anderen Spurenelementen zu, wenngleich meist in geringerem Grade (158).

Von den übrigen Spurenelementen zeigt vor allem noch das Kobalt einen großen Einfluß auf den Eisenstoffwechsel, insbesondere als Bestandteil des Vitamin B₁₂, das zur Hämoglobinsynthese unentbehrlich ist (158). Dabei regt aber Kobalt auch unabhängig vom Vitamin B₁₂ in Grenzen den Eisenstoffwechsel an. Insbesondere erfolgt durch Kobalt eine Mobilisierung der Eisenreserven (158,1094,1096). Ferner führt gleichzeitig mit Eisen gegebenes Kobalt zur besseren Eisenausnutzung (312, 1023). Diese Wirkung ist sowohl bei oraler, wie auch bei parenteraler Kobaltzufuhr zu beobachten (1096), so daß sicher nicht nur eine reine Beeinflussung der Resorptionsbedingungen vorliegt.

Bei Kupfer und Kobalt scheint also die hämatopoetische Wirkung nicht allein auf einer unspezifischen Knochenmarksreizung zu beruhen, wie dies noch häufig behauptet wird (158). Daneben

treten aber eine Reihe von anderen Spurenelementen auf, deren Wirkung möglicherweise in einer reinen unspezifischen Knochenmarksreizung beruht (158). Dazu gehören beispielsweise Arsen (158,165,364,403,404), Blei (158), Quecksilber (158), Zink (158), Mangan (158,404), Nickel (158), Titan (158), Vanadium (158), Chrom (158) und Antimon (158,403).

Dem Mangan kommt dabei insofern eine besondere Rolle zu, als es in der Lage ist, in einzelnen Eisen-Fermentsystemen das Eisen zu ersetzen (751). Am Rande sei noch vermerkt, daß zwischen den einzelnen Schwermetallen im Körper ein biologisches Gleichgewicht besteht (591), das relativ konstant bleibt. So verhalten sich die Konzentrationen im Körper von Kupfer : Kobalt : Mangan : Zink : Eisen wie 1 : 1 : 2,5 : 5 : 7 (364).

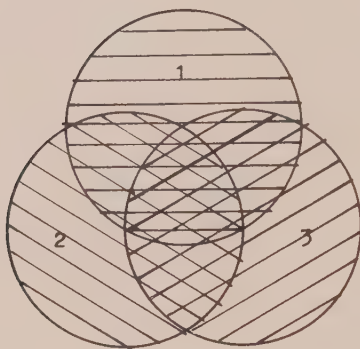
Interessant sind auch die Eisenstoffwechselvorgänge im Rahmen des Tumorgeschehens. Die in der Literatur verzeichneten Eisenkonzentrationen im Tumor reichen von 0,001 - 8 mg/100g (264, 429) frischen Tumorgewebes. Da sie von sehr unterschiedlichen Tumoren stammen, lassen sie sich nicht vergleichen. Allgemein ist der Tumor eisenärmer als das normale Muttergewebe (223, 273,1055).

Die Ursache für einen hohen Eisengehalt eines Tumors ist häufig eine Hämorrhagie (429). Auch bei der Bestrahlung mit Röntgenstrahlen nimmt der Eisengehalt des Primärtumors zu (429), nicht dagegen der von Metastasen (429). Metastasen sind im allgemeinen eisenärmer als der Primärtumor (429). Eine Ausnahme bilden hier nur die Metastasen im Bereich des Knochenmarkes (429).

Daß der Tumor letzten Endes seine Ursache in einem fehlgeleiteten Stoffwechsel hat, zeigt sich auch hier. So ist die starke Abnahme an Cytochromen und Cytochromoxydase (170,223,906) sowie der Peroxydasen (170) und der Katalasen (158,170) im Tumorgewebe auffallend.

Bemerkenswert ist ferner, daß bei Tumoren des Erwachsenen die Femur-Kompakta oft derart eisenarm ist, daß sich dort Eisen mit den üblichen Methoden nicht mehr nachweisen läßt (958). Einzelne Tumoren, vor allem das Myom, blockieren das gesamte RES derart, daß dort ein massiver Eisenmangel ent-

Abbildung 36: Symptomkreise der Asiderose. (Nach Lit. 165).



Kreis 1 : Hämatologische Veränderungen (Anämie)

Kreis 2 : Trophische Störungen

Kreis 3 : Dysfunktionen

---.---.---.---.---

steht (165). Dieser Eisenmangel ist therapieresistent (165). Erst nach Entfernung des Tumors kommt es wieder zur Normalisierung (165).

Interessant ist in diesem Zusammenhang auch das Verhalten der Lymphdrüsen bei Behandlung mit carcinogenen Substanzen im Tierversuch. Die Drüsen zeigen dabei einen regelmäßigen Anstieg des Eisengehaltes auf das Fünffache der Norm (1087). Dieselben Beobachtungen können bei bereits bestehenden malignen Tumoren gemacht werden (1087).

Da das Eisen im Körper eine so vielseitige Rolle spielt, ist es verständlich, daß Eisenmangelerscheinungen sich auf vielerlei Art zeigen können. So dürfen wir bei Eisenmangel grobschematisch drei Symptomkreise unterscheiden (165), die in der Abbildung 36 dargestellt sind.

Diese drei Symptomkreise der Asiderose, wie man den Eisenmangel allgemein bezeichnet, umfassen zunächst einmal im Kreis

1 alle hämatologischen Veränderungen, im Vordergrund die Anämie. Im 2. Symptomkreis werden die trophischen Störungen zusammengefaßt, während der 3. Kreis die Dysfunktionen einschließt, die im Verlaufe der Asiderose auftreten können. Die einzelnen Symptomkreise können getrennt oder gemeinsam auftreten, wobei sämtliche Übergänge und Kombinationen möglich sind (165). Die Asiderose kann daher nur einen, zwei oder auch drei Symptomkreise umfassen (165). Die Häufigkeit der einzelnen Asiderose-Formen sind dabei aber recht verschieden (165), wie die Tabelle 45 zeigt.

Tabelle 45: Häufigkeit der einzelnen Asiderose-Formen.

(Nach Lit. 165).

Häufig	Öfters	Selten	Sehr selten
1			
1+2	1+2+3	2	3
1+3			

-.--.-.-.-.-

Im Vordergrund der hämatologischen Veränderungen steht, wie schon erwähnt, die Anämie (Eisenmangel-Anämie) (39,165,206,302,388,413,794,928,1055). Es handelt sich dabei um eine hypochrome, mikrocytäre Anämie (124,165,287) mit einem reduzierten Farbeindex bis zu 0,4 (165). Die Erythrocyten können dabei im Extremfall bis zu Anulocyten verkleinert sein (165). Daneben sind auch Anisocytose und Poikilocytose zu beobachten (165). Die Verringerung der Eisenzufuhr bewirkt zunächst nur eine Drosselung der Hämoglobinsynthese bei normaler Erythrocytenreifung (165). Dazu ist nämlich nur ein Bruchteil des zur Hämoglobinsynthese notwendigen Eisens erforderlich (1/20 bis 1/100) (165). Am Anfang des ersten Symptomkreises steht daher eine reine Farbstoffanämie (165).

Dem 2. Symptomkreis gehören trophische Störungen an (165,413). Besonders auffällig treten derartige Erscheinungen im Bereich der Haut und ihrer Anhangsgebilde (39,165,206,287) sowie im Bereich der Schleimhäute (165,206) auf. Auch die Magenschleimhaut kann davon betroffen sein (165). Die Erklärung für diese Erscheinung ist vor allem in der gestörten Bildung von eisen-

haltigen Zellfermenten (165,413,889), im Vordergrund von Häm-fermenten, zu suchen. Seitens des Magens können dadurch auch Achylie und Subacidität auftreten (165). Die Schleimhautveränderungen im Bereich des restlichen Magen-Darm-Kanals rufen darüber hinaus weitere Beschwerden hervor (165). Die Veränderungen an den Schleimhäuten reichen hier von der einfachen Entzündung bis zur Atrophie (165); dabei kann es zur Dysphagie kommen (165). (Plummer-Vinson-Syndrom)(165, 206,413)). Das Epithel zeigt bei ausgeprägtem Auftreten dieses Symptomkreises vielfache Schrundenbildung (165) und einen ausgedehnten Pruritus (165). Die Haare werden brüchig (165) und ergrauen sehr frühzeitig (165). Die Fingernägel bilden sich im Extremfall zu Löffelnägeln um (Koilonychie) (165). Der dritte Funktionskreis der Asiderose, der Bereich der Dysfunktionen und der Adynamie (165), ist am wenigsten erforscht und für sich allein auftretend äußerst selten (165). Auch hier dürfte der Fermentmangel mit die wesentlichste Ursache für die pathologischen Erscheinungen sein (165). Vor allem ist eine rasche Ermüdbarkeit (165,206), eine körperliche Schwäche (165), eine auffallende Trägheit (206) und eine starke Nervosität (206) zu beobachten. Dazu kommt ein reduzierter Allgemeinzustand (165), der aber die auftretenden Symptome für sich allein in ihrer Stärke nicht zu erklären vermag (165). Im ausgeprägten Leiden kommt es zu Fieber bis etwa 38,5° Celsius (165), einem ausgesprochenen Stoffwechselfieber (165). Die Symptome dieser Erkrankungsform dürfen auch nicht einfach als Hämoglobinmangelerscheinungen betrachtet werden (165), denn unmittelbar nach Therapiebeginn verschwinden sie schlagartig, lange ehe das Hämoglobin regeneriert (165). Als Ursache der Asiderose können eine große Zahl von Störungen auftreten, die recht häufig nicht isoliert, sondern zusammen als komplexe Ursache den Eisenmangel hervorrufen (158a, 124). Als Hauptursache steht im Vordergrund eine verschlechterte oder völlig zum Erliegen gekommene Resorption (124,158, 1013,1140). Bei 75 bis 80 % aller Asiderosen läßt sich eine ursächliche Resorptionsstörung nachweisen (165). Relativ selten dürfte dabei eine nervöse Dekompensation der Resorptionssteuerung sein. Häufiger ist schon eine gesteigerte Darmpas-

sage (165) oder ein vermehrter Magen-Mucin-Gehalt (165) anzutreffen. Am häufigsten dürfte die Resorptionsstörung ihren Grund in einer Magensaft-Sekretions-Störung haben. Die Scala reicht dabei von der Subacidität über die Anacitität zur völligen Achylie (124,165,337,402,404,556,607,706,867,942,1030,1140). Als weitere, krankheitsbegünstigende Faktoren können dabei das Fehlen von reduzierenden Substanzen (z.B. Vitamin C (158,165,206,302,337,403,404,563,706,746,747,895,1012,1013,1052,1120,1140)) oder sonstwie resorptionsfördernder Stoffe (z.B. Folsäure (83,212,313,402,556,965,1030)) sowie das übermäßige Auftreten resorptionshindernder Substanzen (z.B. Milchsäure (91,165,404)) wirken.

Im allgemeinen zeichnet sich hierbei ein circulus vitiosus ab. Aus irgendeinem Grund kommt es zu einem Eisenmangel. Nunmehr treten Mangelerscheinungen im Sinne des zweiten Symptomkreises auf, auch im Bereich der Magenschleimhaut. Infolge der Störung des Zellredoxsystemes kommt es zur Schwächung und schließlich zum Erliegen der Wasserstoff-Ionen-Produktion (165) und damit der Salzsäure-Synthese durch die Magenschleimhaut (165). Nebenbei bemerkt kann dieselbe Wirkung durch eine E₁-Avitaminose hervorgerufen werden (165). Vitamin B₁ ist bekanntlich als prosthetische Gruppe ebenfalls an intermediären Redoxsystemen beteiligt. Die durch die Asiderose bedingten Magenschleimhautveränderungen erschweren nunmehr ihrerseits die Resorption.

Neben den Resorptionsstörungen kommt einem Eisendefizit in der Nahrung (124,165) nur in sehr seltenen Fällen eine Bedeutung als Ursache für eine Asiderose zu (158). Die Rolle des Eisenmangels in der Nahrung wird dabei meist überschätzt (158). Unter normalen Bedingungen kann einem Nahrungsdefizit allenfalls eine zusätzliche Bedeutung zugemessen werden (165).

Als auslösende Ursache kann dagegen ein hoher Eisenverlust (124), im allgemeinen in Form einer Blutung (124,404), eine Asiderose bewirken. Dabei sind Zeiten eines hohen Eisenbedarfes prädisponiert für das Entstehen eines Eisenmangels (863). Solche Zeiten sind vor allem bei der Frau gegeben durch die Menstruation (77,124,165,198,404,598,955,1066) und die Gravidität (2,46,84,124,158,165,378,388,398,400,404,791). Dies ist

auch der Grund dafür, warum die Asiderose beim Erwachsenen fast ausnahmslos bei Frauen (165,388,1013,1055) auftritt. So sind über 90% der Asiderose-Kranken Frauen (165).

Letztlich kann man als komplexe Ursache der Asiderose auch ein Zusammenwirken von verringerter Zufuhr mit einer gesteigerten Ausfuhr oder einem gesteigerten Bedarf sehen (165).

Bei Graviden kann häufig ein Magensekretionsdefekt festgestellt werden. Die Mehrzahl der Schwangerschafts-Anämien sind deswegen als reine Asiderosen anzusprechen (124,579,745). Während der Schwangerschaft kommt es dabei häufig auch nur zu einem larvierten, d.h. erst durch Belastung erkennbaren Eisenmangel (579). Diese larvierte Schwangerschaftssideropenie ist sehr häufig (579), führt aber oft gar nicht zu einer ausgesprochenen Asiderose, so daß sie in der Mehrzahl der Fälle gar nicht beachtet wird.

Auch bei Magen-Resezierten ist sehr häufig ein latenter Eisenmangel anzutreffen. Am Rande sei noch vermerkt, daß eine Blei-Intoxikation die Resorption des Eisens auch bei normalen Magensaftverhältnissen hemmt (165).

Als weitere Ursache kann auch eine Transportstörung innerhalb des Körpers eine Asiderose begünstigen (124). Hierzu gehören vor allem Dysproteïnämien. Eine weitere Ursache kann in der Abwanderung des Eisens ins Gewebe liegen (124). Dazu gehört z.B. die Infekt-Anämie (124,165). Streng genommen ist dies aber kein echter Mangel, sondern eine endogene Blockierung (165). Allerdings kann sekundär durch Resorptionsstörungen etc. eine echte Asiderose daraus entstehen. Es sei auch darauf hingewiesen, daß keine Asiderose auftreten kann, solange die Depots gefüllt und nicht blockiert sind (165).

Beim Erwachsenen zeigt der Eisenmangel nie letale Folgen (165), außer durch sekundäre Erkrankungen im Verlauf der Asiderose.

Bei einem Minimalpunkt macht die Asiderose stets Halt (165).

Auch dieses Verhalten zeigt, daß ausschließlicher Eisenmangel in der Nahrung nicht die alleinige Ursache einer Asiderose ist.

Die Chlorose stellt eine Sonderform der weiblichen Pubertäts-Anämie dar (77,124,165). Ihr Auftreten ist also an die Pubertät gebunden (77,124,158). Allerdings sind dann Rezidive in späteren Altersstufen beobachtet worden (77).

Eine Sonderstellung nehmen die Asiderosen des Kindesalters ein (158). Zunächst gibt es hier keine Geschlechtsdetermination, weswegen auch Knaben und Mädchen gleichmäßig von der Erkrankung befallen werden (165). Auf der einen Seite ist der kindliche Körper noch nicht so abwehrfähig, wie der des Erwachsenen, andererseits sind die meisten Asiderosen im Kindesalter alimentär bedingt. So ist es verständlich, daß es im Kindesalter vereinzelt zur letalen Folge einer Asiderose kommen kann (165). Dabei läßt sich ein Eisenmangel häufig schon bei sogenannten Mangelgeburten feststellen (Zwillingsgeburten, Frühgeburten, allgemein bei Geburtsuntergewicht) (124,165). Hinzu kommt dann oft eine Mangelernährung in Form der Kuhmilchernährung. Bei psychisch völlig normalen Kindern drückt sich der Eisenmangel dabei oft in Karton-, Erde- oder Stoff-Eßsucht etc. aus (165).

Zum Schluß sei noch einmal darauf hingewiesen, daß selbst das unbedingt erforderliche Spurenelement Eisen bei entsprechend hoher Dosierung toxisch wirkt. Die Dosis letalis für den Erwachsenen liegt dabei bei ca. 40g Eisen (206).

Erbium: Siehe Seltene Erden!

Europium: Siehe Seltene Erden!

Fermium: Siehe Transurane!

Florentium: Siehe Seltene Erden!

Fluor: F, OZ 9

Die Häufigkeit des Fluors in der Erdoberfläche beträgt etwa 0.07 % (364,466,542,544,835,1188). Sein Gehalt im menschlichen Körper wird mit 0,006% im Durchschnitt angegeben. Dies entspricht einer Menge von 4,2 g. Die Tabelle 46 (S.237) und die Abbildung 37 (S.238) geben Aufschluß über die Verteilung des Fluors über den Organismus.

Zu der Tabelle sei vermerkt, daß genaue Fluoranalysen erst seit etwa 1932 möglich sind (611). Werte aus früheren Untersuchungen sind fast ausschließlich zu hoch (198). Da auch in neuerer Literatur häufig auf ältere Werte zurückgegriffen wird (198), ohne daß dies vermerkt würde, sind sicher auch einzelne Werte in der obigen Tabelle unzuverlässig. Beispielsweise sind Werte über 300mg/100g im Knochen und Zahn als Zeichen einer Fluorosis zu werten (330), auch wenn sie in der Literatur tw. als Normalgehalt betrachtet werden.

Fluor kann außerdem noch qualitativ nachgewiesen werden im Bindegewebe (198,874), im Schweiß (198,611) und im Kot (439, 611,874).

Die Aufnahme des Fluors erfolgt normalerweise über den Magen-Darm-Kanal. Die Resorption über den Respirationstrakt und über die Haut spielt praktisch nur bei Arbeitern eine Rolle, die mit Fluor-haltigen Substanzen ständig in Berührung sind. Hinsichtlich der Resorptionsform ist nichts näheres bekannt. Es darf angenommen werden, daß das Fluor in Ionenform ähnlich den anderen Halogenen die Darmwand passiert. Dies dürfte auch der Grund dafür sein, daß das im Trinkwasser zugeführte Fluor praktisch vollständig resorbiert wird. Das mit der festen Nahrung zugeführte Fluor dagegen wird nur teilweise resorbiert

Tabelle 46: Fluor-Gehalt des Körpers, der Organe und Körperflüssigkeiten. (2,32,77,159,197,198,250,274,330,384,388,390,415,431,435,445,466,525,542,543,585,591,609,611,791,835,857,874,884,887,920,956,1020,1042,1044,1126,1168,1188).

Körper	0,00001	- 0,006	- 0,1	%
Körper	0,07	- 4,2	- 70	g
gesunder Zahn	2,4	- 86	- 472	mg/100g Frisch-
Knochen	0,29	- 73,7	- 497,2	substanz
Epidermis	0,3	- 5,7	- 15	
Haare	0,06	- 4	- 7,5	
Nägel	0,36	- 3,4	- 7,5	
Knorpel	0,3	- 0,9	- 1,5	
Blutkuchen	0,045	- 0,437	- 0,816	
Milz	0,18	- 0,41	- 0,62	
Niere	0,2	- 0,39	- 0,51	
Hoden	0,06	- 0,37	- 0,59	
Leber	0,12	- 0,25	- 0,53	
Lunge	0,05	- 0,16	- 0,56	
Skelettmuskel	0,1	- 0,16	- 0,23	
Herz	0,1	- 0,15	- 0,19	
Gehirn	0,04	- 0,11	- 0,57	
Thymus		0,06		
Vollblut	0,01	- 0,141	- 0,85	mg/100 cam
Serum	0,01	- 0,117	- 1	
Urin	0,018	- 0,095	- 0,185	
Speichel	0,01	- 0,016	- 0,024	
Muttermilch	0,005	- 0,014	- 0,025	

(235,874,886). Nur 20 % des resorbierten Fluor stammen im Durchschnitt aus der festen Nahrung (874,886). Möglicherweise ist das Fluor in der festen Nahrung chemisch gebunden und kann daher nicht ohne weiteres in die zur Resorption erforderliche Ionenform überführt werden. Die durchschnittliche Menge des täglich aufgenommen Fluors beträgt beim Erwachsenen für das Nahrungs-Fluor 0,2 - 0,3 mg (874), für das Trinkwasser-Fluor 0,5 - 1,5 mg (591). Vitamin C fördert ähn-

mg/100g bzw.
mg/100ccm

Abbildung 37: Fluoridgehalt des Körpers, der Organe und der Körperflüssigkeiten.

75

60

45

30

15

12

9

6

3

0

Körper

Zahn

Knochen

Haut

Haare

Nägel

Knoorpel

Blutkuchen

Milch

Niere

Hoden

Leber

Lunge, Muskel

Herz

Blut

Serum

Gehirn

Urin

Thymus

Speichel, Milch

lich wie bei anderen Spurenelementen auch die Fluor-Resorption (887).

Die Ausscheidung erfolgt vorwiegend durch den Urin (159,525, 591,874). Die ausgeschiedenen Mengen entsprechen normalerweise dem zugeführten Quantum. Ein Teil wird auch mit dem Kot ausgeschieden (439,611,874); hier stellt aber das nicht resorbierte Nahrungs-Fluor den Hauptanteil. Normal beträgt die Ausscheidung über die Nieren 88%, über den Kot 8% der Gesamtausscheidung (493). Der Urin enthält dabei durchschnittlich 0,3 - 1,35 - 2,8 mg Fluor pro Tag (2,159,591).

Der Rest des insgesamt ausgeschiedenen Fluors wird durch Schweiß (198,611), Epithelabstoßungen und sonstige Substanzverluste, z.B. Haare und Nägel, ferner bei der Frau durch die Menstruation und während der Laktationsperiode auch durch die Milch aus dem Körper entfernt (525,591,884,894). Bei der Graviden geht das Fluor diaplacentar auf den Fet über (111,884, 894).

Zur Nahrung sei noch erwähnt, daß es bis heute noch nicht gelungen ist, eine Fluor-freie naturgemäße Nahrung zu gewinnen. Dies ist vor allem hinsichtlich der durchgeführten Mangelversuche bei Tieren wesentlich. Die einzelnen Nahrungsbestandteile weisen dabei recht unterschiedliche Mengen von Fluor auf. So ist z.B. der Roggen wesentlich Fluor-reicher als der Weizen (385).

Trotzdem das Fluor diaplacentar auf den Fet übertritt (111, 884,894), kann eine gewisse Filterwirkung der Placenta festgestellt werden (611), so daß bei vorübergehendem Überangebot seitens des mütterlichen Blutes keine Vergiftungserscheinungen beim Fet auftreten. Dagegen können bei Placenta-Schäden oder bei laufendem Überangebot, z.B. bei Kriolith-Arbeiterinnen, toxische Schädigungen beim Feten beobachtet werden (466,611). Ähnlich liegen die Verhältnisse bei der Laktation. Auch hier kommt es nur bei Schäden der Brustdrüse oder bei langandauernder Überzufuhr zu toxischen Schäden beim Säugling (466,611,525,1119).

Auch im Fetalblut kann Fluor nachgewiesen werden (884). Im Blut des Erwachsenen liegt das Fluor in zwei Fraktionen vor, einer organisch gebundenen und einer anorganischen Form (32,

431,609). Auch im übrigen Körper findet sich Fluor sowohl in anorganischer wie auch in organischer Form (874). Dabei scheint ein Zusammenhang zu bestehen zwischen Fluor und den Haarpigmenten, denn in schwarzen Haaren findet sich regelmäßig mehr Fluor als in blonden oder gar in grauen. Im einzelnen betragen dabei die Durchschnittswerte für schwarze Haare 15, für blonde 13 und für graue 5,32 mg/100g Haare (585). Das Fluor in den Haaren und in den Nägeln findet sich häufig mit Arsen vergesellschaftet (959). In der Haut kann bei lokalen Entzündungen ein auffallender Anstieg des Fluorgehaltes bemerkt werden (198).

Mit dem Alter steigt auch der Fluorgehalt des Körpers allmählich an (585). Insbesondere gilt dies für den Gehalt der Knochen (198,330) und der Zähne (198,808). Ein derartiger Altersanstieg ist leicht verständlich, da der Knochen und neben ihm die Zahnhartsubstanz eine besondere Rolle im Fluorhaushalt des Körpers spielen. Der Knochen wirkt als Speicher für das Fluor (209,466,742,775,855). Eine Speicherung findet aber nur dann statt, wenn dem Körper mehr Fluor als normal zugeführt wird, also mehr als 1-2mg/Tag (493,775). Die normale Zufuhr wird praktisch vollständig wieder ausgeschieden (493). Die Ausscheidung scheint auf einen bestimmten Wert eingestellt zu sein, den sie nicht ohne weiteres überschreitet. Wird dieser Wert seitens der Zufuhr überschritten, so kommt es zur Ablagerung im Knochen (466,775). Dabei muß allerdings erwähnt werden, daß es eine Anpassung der Ausscheidung an eine übergroße Zufuhr gibt (Ausscheidungs-Training), denn bei Kriolitharbeitern finden sich regelmäßig erhöhte Mengen Fluor im Urin (159). Sie betragen 0,241 - 1,605 - 4,31 mg/100ccm Urin (159). Die Ausscheidung liegt hier also erheblich über der Norm. Die Arbeiter weisen dabei aber keinerlei Anzeichen einer Fluorintoxikation auf.

Die Depot-Wirkung des Knochens für Fluor beruht darauf, daß das Fluor bei Überangebot innerhalb kürzester Zeit in die anorganische Knochensubstanz eingebaut wird (855). Dort ist das Fluor unlöslich und damit ungiftig geworden (542). Die Festhaltung des Fluors durch den Knochen stellt also eine besondere Form der Entgiftung seitens des Körpers dar.

Die Schäden, die man bei Überzufuhr von Fluor beobachten kann, sind mannigfacher Natur. Zunächst einmal erweist sich das Fluor als Antagonist des Jodes, bzw. des Schilddrüsenhormons (445,874,884,1069). So kann bei übermäßiger Fluor-Zufuhr ein Difluortyrosin in der Schilddrüse gefunden werden. Fluor scheint demnach in der Lage zu sein, das Jod im Körper zu verdrängen (1069). Allerdings beruht der Antagonismus des Fluors zum Thyroxin nicht auf einer reinen Jod-Verdrängung (884). Vereinzelt wird auch eine Hypophysenwirkung des Fluors und eine dadurch beeinflusste Schilddrüsentätigkeit vermutet (884). Solange nur physiologische Mengen von Fluor zugeführt werden, kann aber ein Antagonismus Fluor : Jod nicht festgestellt werden (886). Wenn jedoch zuviel Fluor zugeführt wird, ergeben sich eindeutige Jodmangel-Situationen, wie Schilddrüsenvergrößerung (676,1069) (Kropf) und Kretinismus (1069). Diese Erscheinungen treten auch in sonst Kropf-freien Gegenden auf. So ist es erklärlich, daß in Gegenden, die einen extrem hohen Fluorgehalt im Trinkwasser aufweisen, trotz des natürlicherweise in genügender Menge vorhandenen Jodes Kröpfe und andere Jodmangelerscheinungen zu beobachten sind.

Andererseits gelingt es, einem Überangebot von Jod mit entsprechenden Fluormengen zu begegnen.

In der Schweiz findet sich auffallenderweise ein schwaches Auftreten der Kropfendemie stets vergesellschaftet mit Fluor-armen Trinkwasser (874). Ein starkes Auftreten der Kropfendemie kann dagegen sowohl bei Fluor-armen, als auch bei Fluor-reichen Trinkwasser-Gegenden beobachtet werden (874).

Im großen gesehen dürfte aber das Fluor unter der Vielzahl der kropferregenden Substanzen nur eine untergeordnete Rolle spielen (460,676). Die Zusammenhänge zwischen Schilddrüsenwirkung und Fluor zeigen sich auch bei einer Dysfunktion der Schilddrüse. Sowohl bei der Thyreotoxikose, wie auch beim Hyperthyreoidismus ist der Fluorgehalt des Blutes erniedrigt (77). Bei der Thyreotoxikose beträgt er im Durchschnitt 0,05 mg pro 100 ccm (920).

Daneben scheint auch ein Antagonismus des Fluors zum Magnesium vorzuliegen (74,1044,1122). Zunächst einmal entspricht normalerweise der Fluorgehalt des Körpers einer fast pedan-

tisch genau eingehaltenen Relation zum Calcium und zum Magnesium.

Calcium : Magnesium : Fluor = 10g : 1g : 1mg (887); Daneben konnte gezeigt werden, daß Magnesium im Zahn durch Fluorzufuhr verdrängt werden kann (385). Da die meisten Phosphatasen von Magnesium aktiviert, von Fluor dagegen eindeutig gehemmt werden (611), liegt zumindestens auf diesem Gebiet ein klarer Antagonismus zwischen beiden Elementen vor (1122). Überhaupt tritt Fluor vorwiegend als Fermentgift auf (287, 398, 611, 1051). Nur im Hinblick auf die Speichelamylase ist eine aktivierende Wirkung des Fluors in Ionenform bekannt (997), die allerdings wesentlich schwächer als die des natürlichen Aktivators Chlor ist (52, 997). Doch erweist sich Fluor im Übermaß auch für die Amylase als Inhibitor (986).

Auf jeden Fall lassen sich die toxischen Wirkungen des Fluors als Gewebegift in erster Linie durch die Fermentstörungen auch schon in geringer Dosierung erklären (287). Die letale Dosis des Fluors beträgt beim Menschen 3,5 - 10g als einmalige Gabe (920, 1111). Die geringste bisher bekanntgewordene letale Einzeldosis für den Erwachsenen beträgt 1,81g Fluor (1111). Eine akute toxische Wirkung kann aber bereits mit einer Dosis von etwa 0,1 g Fluor erzielt werden (1111). Bei Arbeitern, die in Fluoridhaltiger Luft arbeiten müssen, ergab sich eine Konzentration von 0,2 - 0,3 mg Fluor je m³ Luft als höchste erlaubte, gerade noch unschädliche Menge (775).

Die oben angegebenen letalen und toxischen Dosen beruhen auf einer einmaligen Gabe. Fluor zeigt aber eine kumulative Wirkung (1060), so daß die Dosen, die bei täglicher Zufuhr eine Vergiftung auslösen können, wesentlich niedriger sind.

Nebenbei bemerkt ist nach der Zufuhr von Fluor in subtoxischen Dosen die Blutgerinnung erschwert, wahrscheinlich durch Hemmung der dazu notwendigen Ferment.

Der Speichel weist je nach der Höhe der Zufuhr einen stark schwankenden Fluorgehalt auf (857). Bei normaler Zufuhr ist er in seiner Schwankungsbreite abhängig vom Fluorgehalt des Trinkwassers (857). Da das Meerwasser Fluorhaltiger ist, als das normale Trinkwasser (542), besitzen die Meerestiere auch eine höhere Fluorkonzentration in ihrem Körper (542). Erwähnt

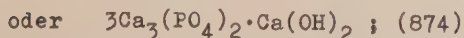
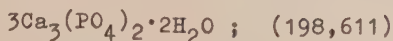
sei in diesem Zusammenhang auch die Feststellung, daß Fluor den Speichelfluß fördert (887).

Die Ratte zeigt ein auffälliges Verhalten bei der Zufuhr von physiologischen und von subtoxischen Dosen Fluor. Es wirkt hier antirachitisch (552). Dabei scheint seine Wirkung weniger in einer Beeinflussung des Calciums, sondern mehr in einer Einwirkung auf den Phosphor zu beruhen (874). Dem entsprechend kann man das Verhältnis von Phosphor zu Fluor im Körper fast immer konstant finden. Ganz allgemein erweist sich das Fluor im Körper als regelmäßiger Begleiter des Phosphors (874). Im einzelnen betragen dabei die Verhältnisse von Phosphor zu Fluor

bei Assimilations- und Sekretionsorganen	450 : 1
bei Geweben mit geringerer Lebenstätigkeit	125 : 1
(Knochen, Knorpel, Sehne)	
bei Geweben mit wesentlich rein mechanischen Aufgaben	(5-7) : 1
(Zahn, Haare, Nägel).	

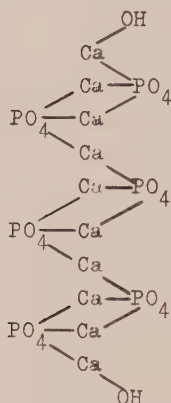
Wie schon erwähnt, bedeutet die Ablagerung von Fluor bei erhöhter Zufuhr im Knochen eine Entgiftung, da Fluor darin nur sehr schwer löslich ist (542). Das Fluor wird dabei in typischer Form im Knochen abgelagert (742). Zunächst wird es als Calciumfluorid (CaF_2) in die Knochenhartsubstanz aufgenommen (167,885), dann in das Apatitgitter eingebaut (167,611). Dieser Einbau ist ohne Zerstörung des Apatits möglich (542,611,894), da das Fluorion denselben Durchmesser wie das Hydroxylion besitzt, nämlich $17 \text{ \AA}^0$ (542,894). Der Knochen besteht in seiner mineralischen Grundsubstanz im wesentlichen aus Apatit, genauer aus Hydroxyl-Apatit (2,198,542,874) von der Formel $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ (542). Die Abbildung 38 (S. 244) gibt die Strukturformel dieses Hydroxyl-Apatits wieder.

Es soll dabei nicht verschwiegen werden, daß vereinzelt die Apatitform abgelehnt wird. Dafür wird angenommen, daß die mineralische Knochengrundsubstanz aus einem α -Tricalciumphosphat besteht (198,611,874).



Auffallend ist in diesem Zusammenhang allerdings die häufig

Abbildung 38: Strukturformel des Hydroxylapatits der Knochen.



anzutreffende Diskrepanz zwischen der Bezeichnung Apatit und der dafür angegebenen Summenformel. Viele Autoren bezeichnen nämlich die Knochengrundsubstanz als einen Apatit, geben aber dann in der Summenformel die des α -Tricalciumphosphats in irgendeiner Modifikation an (874).

In dem erwähnten Hydroxylapatit kann also das Fluor-Ion ein Hydroxyl-Ion ersetzen (2,466,591,611,742,874,887). In dieser Form ist das Fluor praktisch unlöslich und damit ungiftig (542). Durch den normalen Knochenumbau wird jeweils nur eine minimale Menge wieder frei (542) und kann dann, falls die erhöhte Zufuhr inzwischen aufhörte, zur Ausscheidung gelangen. Hat die erhöhte Zufuhr noch nicht nachgelassen, kann das freigesetzte Fluor sofort wieder in den Knochen eingebaut werden. Allerdings erschwert es dadurch den Neueinbau des erneut zugeführten Fluors in etwa. Dadurch läßt sich die kumulative Wirkung des Fluors (1060) bei längerdauernder Zufuhr in toxischen und subtoxischen Dosen erklären.

Reiner Fluor-Apatit, bei dem beide Hydroxylionen durch Fluor ersetzt sind, ist nicht wasserbeständig (808). Der Fluorhydroxylapatit (1122) dagegen, bei dem nur ein Hydroxylion durch Fluor ersetzt ist, ist wesentlich schwerer löslich als der reine Hydroxylapatit (79,283,388,415,611,808,857,956,1140).

Da durch den gleichen Ionenradius eine isomorphe Vertretung der Hydroxylionen durch Fluor-Ionen möglich ist, kommt es innerhalb des Apatit-Kristallgitters zum Ionenaustausch ohne Gitterumbau (542,611,894) und damit zu einer Vielzahl von möglichen Mischkristallen (542).

Kommt es zu einer übermäßigen Fluorablagerung im Knochen, so treten die Erscheinungen der Fluorosis auf (287,542,1140). Diese imponiert im Bereich der Knochen als elfenbeinähnliche Gewebsverdichtungen (1069) (Osteosklerose) (542,1069), vor allem im Bereich der Trabekeln und des periostalen Knochens. Neben der übermäßigen Fluorablagerung im Knochen zeigen sich bei der Fluorosis Bänderverkalkungen (542), ferner Arthritis (1069), Spondylitis (484), Neuritis (1069) und rheumatische Symptome (1069). Daneben erscheinen auch Kropf und Kretinismus (676,1069) im Sinne der bereits besprochenen Hypothyreose (874). Wenn die Überzufuhr aufhört, wird das sklerotische Knochengewebe nach und nach wieder durch normales ersetzt (542). Ein Fluorgehalt des Knochens über 300mg/100g Frischsubstanz ist in jedem Fall als Zeichen einer Fluorosis zu werten (330). Bei einer starken Fluor-Toxikose kommt es zusätzlich zu ähnlichen Erscheinungen wie bei einer chronischen parathyreopriiven Tetanie (1051). Daneben findet sich auch in Haar, Haut und Nägeln eine gesteigerte Fluorablagerung (198,874,959,1051). Dies kann bis zum gesprenkeltem Aussehen der Finger- und Zehennägeln führen (874).

Noch bevor aber alle diese Erscheinungen auftreten, fallen bereits die durch Fluor-Überangebot ausgelösten Vorgänge am Zahn ins Auge. Hier finden sich die aus der anglo-amerikanischen Literatur bekannten "mottled teeth" (198,204,415,542,611,1044,1069), die gesprenkelten Zähne, die wegen ihrer fleckigen Verfärbung (484,611,1069,1140) so genannt werden. Dabei tritt diese Erscheinung im Schmelz viel stärker auf (611,1051) als im Dentin oder im Zahnzement, weswegen häufig nur von "mottled enamel" (287,388,525,611,874,1140), gesprenkeltem Zahnschmelz (275), gesprochen wird. Diese kreidige Kalzifikationsstörung (385) am Zahn ist als eine unvollständige Verkalkung anzusprechen (388,611).

Durch das im Zahn zuviel gelagerte Fluor werden die zur norma-

len Calzifikation notwendigen Fermente in ihrer Wirkung empfindlich gestört (611,1051). Vor allem bemerkenswert ist der dabei sowohl im Knochen, wie auch im Zahn gegenüber der Norm erniedrigte Phosphatase-Gehalt (611,1051). Aber auch eine Enolase-Hemmung scheint hierbei mitzuspielen (1051).

Auch histologisch läßt sich die unvollkommene Verkalkung nachweisen (388). Diese Form der Dentalfluorosis ergreift vor allem das zweite Gebiß. Spezieller Angriffspunkt des Fluors scheinen dabei die Ameloblasten zu sein (611), die Odontoblasten dagegen werden kaum angegriffen (611).

Entscheidend für das Entstehen der toxischen Schmelzflecken ist das Alter der Zahnbildung, für die zweiten Zähne also die ersten zehn Lebensjahre (611,811,874). Kommt es erst später zu einer vermehrten Fluoreinwirkung, so ist die normale Knochen- und Zahncalzifikation bereits abgeschlossen und eine Überzufuhr führt nunmehr lediglich zu einer vermehrten Fluorablagerung, auch im Zahn, aber ohne die typische Schmelzflecken (874). Im Alter treten deshalb die Fluorosis-Erscheinungen an den Zähnen hinter denen am Knochensystem zurück. Die Fluorosis erfaßt prinzipiell alle Beinstrukturen (525,1069) beim Erwachsenen ebenso wie beim Kind (611,1069). Die frühen Ereignisse im Leben eines Zahnes bestimmen aber weitgehend seinen Fluorogehalt (611,874), da mit zunehmendem Alter sein Stoffwechsel immer mehr abnimmt (283). Sowohl der Dentin- als auch der Schmelz-Stoffwechsel sind von dieser Altersabnahme betroffen (283). Auch beim Erwachsenen weist der Schmelz noch einen, wenn auch gegenüber den Verhältnissen beim Knochen minimalen Stoffwechsel auf (283,1076), für Remineralisierungen reicht er aber nicht mehr aus (283,493). Damit entfällt eine wesentliche Voraussetzung zur Entstehung der Schmelzflecken, denn ohne Calzifikation kann es logischerweise auch nicht zu Calzifikationsstörungen kommen.

Auffallenderweise kann nun eine Dentalfluorose beim Milchgebiß sehr selten beobachtet werden (611). Dies liegt daran, daß das erste Gebiß noch in der Fetalzeit angelegt wird. Wie schon erwähnt, besitzt die Placenta die Fähigkeit, ein beschränktes Fluorüberangebot zurückzudämmen (611). Erst bei massiver Zufuhr oder bei Placenta-Schäden kann auch beim

Milchgebiß das typische mottled enamel beobachtet werden (611).

Ebenso wie beim Knochen kommt der Fluorgehalt des Zahnes und damit auch des Schmelzes durch Anionenaustausch im Apatitgitter nach vorheriger Anlagerung als Calciumfluorid (CaF_2) (167,885) zustande. Im normalen Zahnschmelz bestehen etwa 20% des darin enthaltenen Apatits aus Fluor-Hydroxyl-Apatit (415). Ist die Fluoreinwirkung dagegen beim noch nicht fertig entwickelten Knochen oder Zahn bereits vorhanden, kommt es zu den bereits erwähnten Kalzifikationsstörungen, so daß in diesen Fällen das Fluor möglicherweise in anderer, noch nicht näher bekannten Form vorliegt.

Tierversuche am wachsenden Meerschweinchen ergaben nach Natriumfluoridzufuhr (NaF) in subtoxischen Dosen, daß dieses im Zahn in der pulpanahen Dentinzone (209,331), im Knochen unterm Periost, unterm Endost und um die Haverschen Kanäle gelagert wurde (209); ferner fanden sich feine Ablagerungen auch in den Knorpelzellen (209).

Im Hinblick auf die Bedeutung des Trinkwassers als Fluor-Zuführer für die Resorption nimmt es nicht wunder, daß der Erkrankungsgrad und die Verbreitung der Fluorosis in direktem Verhältnis und in direkter Abhängigkeit vom Fluorgehalt des Trinkwassers stehen (287,388,525), wenn man von den Berufsfluorosen absieht (1069). So ist es auch verständlich, daß der Fluorgehalt der Zahnasche sich normalerweise proportional zum lokalen Fluorgehalt des Trinkwassers verhält (198;611).

Je höher der Fluorgehalt des örtlichen Trinkwassers ist, desto verbreiteter sind in der Bevölkerung die Erscheinungen der Fluorose, insbesondere der Dentalfluorose. Es ist durchaus berechtigt, hier von einer endemischen Erkrankung zu sprechen (388,611); im Hinblick auf die allmähliche Entstehung ist diese Schädigung als chronische Krankheit aufzufassen (611). Die Erscheinung der mottled teeth wird also richtig als chronische endemische Dentalfluorose bezeichnet. In Deutschland konnten bisher noch keine endemischen Fluorosen festgestellt werden. Trinkwasseranalysen ergaben hier überall einen Trinkwasser-Fluor-Gehalt, der weit unter dem liegt, der zur Auslösung einer endemischen Fluorose erforderlich wäre. Im übrigen

Europa, so in England, Holland, Island, Italien, Portugal, Schweiz und Spanien, vor allem aber in überseeischen Gebieten (Argentinien, USA, Kanada, Nordafrika, Ostindien, China und Japan) ist diese Erkrankung lokal stark verbreitet (287,847, 1044). In diesen Gebieten kann auch die Feststellung gemacht werden, daß Calcium in der Lage ist, die Fluorwirkung auf den Zahnschmelz zu dämpfen (611). Aus diesem Grunde ist das Auftreten der Dentalfluorose bei gutgenährten Kindern seltener als bei unterernährten (611).

In diesem Zusammenhang sei darauf hingewiesen, daß in jüngst-vergangener Zeit, als diese Zusammenhänge noch weitgehend unbekannt waren, vielfach chemische Substanzen zur Trinkwasserfiltration und -sterilisation verwendet wurden, die beträchtliche Fluormengen enthielten und dadurch das Trinkwasser stark fluorhaltig machten (959). Bei längerem Gebrauch solcher Mittel wurden verständlicherweise Fluoroseerscheinungen beobachtet.

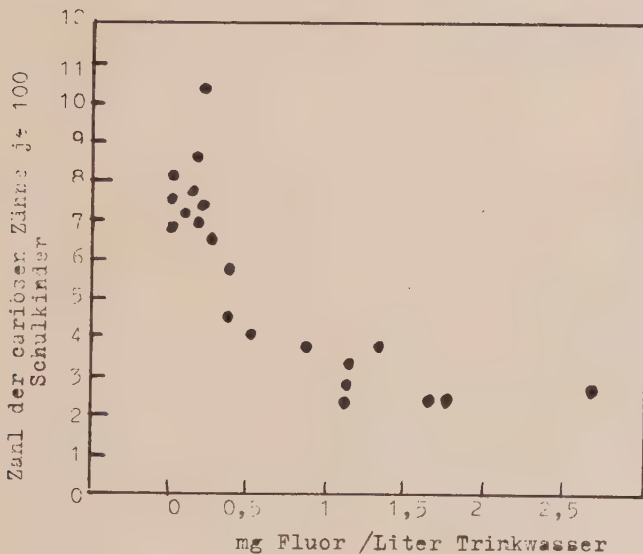
In den erwähnten Gebieten mit endemischer Dentalfluorose ergeben sich bei entsprechenden Analysen des Trinkwassers Fluorkonzentrationen von 2,4 - 13,1 mg F je Liter Trinkwasser (287, 484). Eingehende Untersuchungen zeigen, daß die Toleranzdosis, die geringen individuellen Schwankungen unterliegt, etwa 1,7 mg Fluor je Liter Trinkwasser beträgt (235,283,493,1119). Oberhalb dieser Konzentration zeigen sich bereits leichte Erscheinungen im Sinne einer Zahnfluorosis (77,235,611).

Durch nichts bewiesen sind die Angaben jener Autoren, die behaupten, daß eine Trinkwasserkonzentration von 0,5 mg Fluor je Liter bereits mit Sicherheit eine Dentalfluorose auslösen würde (678). Sie stehen mit ihrer Behauptung im Widerspruch zu allen übrigen Beobachtungen (235,283,415,493,611,1119). Insbesondere kann in Gebieten, deren Trinkwasserkonzentration durch exakteste Analysen mit 0,5 - 1,7 mg Fluor je Liter bestimmt wurden, nie eine endemische Dentalfluorose beobachtet werden. Es sei erwähnt, daß sich der Fluorgehalt des Trinkwassers in Bayern, soweit er bisher untersucht wurde, zwischen 0,26 und 0,43 mg/Liter bewegt (676).

In diesem Zusammenhang läßt sich nun noch eine andere Beobachtung machen. In Gegenden mit einer gemäßigten Dentalfluorosis

können nur vereinzelt Fälle von Zahncaries gefunden werden (388,398,611,847,1140,1145). Bald verknüpfte man die beiden Tatsachen und es zeigte sich eine eindeutige Korrelation zwischen Cariesbefall und Fluorgehalt des Trinkwassers (1140, 1145). Die Abbildung 39 zeigt den Zusammenhang zwischen Cariesbefall und Fluorgehalt des Trinkwassers bei Schulkindern.

Abbildung 39: Cariesbefall und Fluorgehalt des Trinkwassers.
(Nach Lit. 1140).



Die Caries, genauer Caries dentium oder auch Zahnfäule genannt, ist eine Erkrankung, die das Zahnhartgewebe zerstört (373). Ihre Entstehung ist als komplexer Vorgang aufzufassen (283), der durch die verschiedensten Einwirkungen auf den Zahn hervorgerufen wird. Auf keinen Fall ist die Caries ein abiotischer Vorgang (770), der Zahn verhält sich bei dieser Erkrankung nicht passiv (770). Das lebende Zahngewebe ist an der Ca-

ries-Entstehung ebenso beteiligt, wie Bakterien der Mundhöhle. Die Caries dentium steht ihrer Eigenart nach zwischen einer Konstitutionskrankheit (566) und einer atypischen, unspezifischen, chronischen Infektionskrankheit von lokalem Charakter (566). Die Erscheinung der Entmineralisierung ist dabei wohl am auffälligsten (770); damit ist aber noch nicht gesagt, daß diese auch den wichtigsten Vorgang bei der Caries darstellt (770). Die Zerstörung der Zahnhartsubstanz erfolgt dabei auf zweifacher Basis, einmal fermentativ (273), vor allem durch Phosphatasen (167), dann durch Säuren (273). Dabei hat offensichtlich die fermentative Auflösung bzw. Umbildung der Zahnstruktur den Vorrang (167). Die Säurewirkung wird vor allem durch organische Säuren, wie z.B. die Milchsäure, hervorgerufen (770), die entweder im Verlauf des normalen Abbaus von Nahrungsresten in der Mundhöhle entstehen, oder durch Bakterien dort erzeugt werden. Beide Komponenten, Fermente und Säuren, werden im wesentlichen durch verschiedene Bakterien in der Mundhöhle produziert, deren Kulturboden Nahrungsreste (549), vorwiegend zwischen den Zähnen bilden. Diese Bakterien dürfen daher unter Berücksichtigung der komplexen Entstehung der Caries als direkte Ursache der Caries mit angesehen werden (373).

Auffallenderweise herrschen im Cariesmund Gärungserreger vor (167), während in der normalen Mundhöhle ein Gleichgewicht zwischen diesen und Fäulniserregern besteht (167). Große Beachtung fand lange Zeit *Lactobacillus acidophilus* als Säureerzeuger. Sicher ist dies aber kein spezieller Carieserreger (856), ja nicht einmal ein zuverlässiger Indikator für eine eventuelle vorhandene Cariesbereitschaft (856). Eine ausgesprochene acidophile Mischflora, die sogenannte Caries-Mischflora (856), erzeugt, soweit bisher bekannt ist, die meiste Säure (856). Die Symbiose mehrerer derartiger säurebildender Bakterien (283,361) mit Bakterien, die Phosphatase produzieren, stellt den eigentlichen Carieserreger in der Mundhöhle dar, falls man diesen Ausdruck hier überhaupt verwenden will. Bemerkt sei dazu, daß der Ausdruck Cariesmischflora kein eindeutiger Begriff ist. Es kann sich dabei je nach dem Wirt um völlig verschieden zusammengesetzte Floren handeln.

Die durch eine derartige Symbiose freiwerdenden Enzyme zusammen mit der gebildeten Säure wirken als Ursache der Caries mit. Als indirekte Ursachen kommen hier nun alle die Momente hinzu, die das Aufkommen einer derartigen Mischflora begünstigen. Der Speichel hemmt weitgehend die Gärung, vor allem durch seine alkalische Reaktion (164). Zudem enthält er Inhibitoren der Gärungsflora, wie Alkali-Carbonat und -Phosphat (549). Deshalb wirkt sich eine Verschlechterung des Speichelflusses cariesfördernd aus. Vor allem ungünstig ist hier die moderne Ernährungsform, die uns das Kauen als physiologischen Reiz für die Speichelsekretion weitgehend abnimmt. Zudem werden verfeinerte Kohlehydrate bevorzugt, wodurch die Säurebildung begünstigt wird (361). Das saure Milieu in der Mundhöhle, durch das Vorherrschen von Säurebildnern im Biotop des Speichels (549) gegeben, stellt daher gewissermaßen den exogenen Teil der Cariesdisposition dar.

Als endogene Ursachen seitens des Zahnes wirken ebenfalls eine ganze Reihe von auslösenden Momenten zusammen. Im Vordergrund scheint dabei eine geringe Säurefestigkeit des Schmelzes zu stehen (283,373,493,1044,1145). Ein fluorarmer Schmelz ist dabei weniger säurebeständig als der normale Zahnschmelz (373). Hinzu kommen aber noch andere Momente, vor allem Vitamin C Mangel (373) und auch vereinzelt ein Hormonmangel (373), bzw. Störungen im hormonellen Gleichgewicht des Körpers. Erst beim Zusammentreffen der exogenen und der endogenen Disposition kann es zur Manifestation der Caries kommen. Dabei wird zunächst im Oberflächenschmelz (361,549) der sogenannte Initialcariesdefekt (361) erzeugt. Begünstigend wirken darauf mechanisch entstandene, feinste Schmelzläsionen, die sich der Cariesflora geradezu als Brutstätte anbieten. Mechanische Schäden werden dabei vor allem ausgelöst durch zu kalte oder zu heiße Nahrung oder Getränke, ferner durch unphysiologische Beanspruchung der Zähne, z.B. beim Nüsseknacken.

Die Caries ist also nicht die Wirkung einer einzelnen Ursache, sondern die Resultierende mehrerer in derselben Richtung wirkender Kräfte (167,283,483), welche durch einen längeren Zeitraum zusammenwirken (483).

Nachdem, was bereits über die Hemmung von Fermenten, vor allem

der Phosphatasen, durch Fluor gesagt wurde, ist es verständlich, daß Fluor auch in der Zahnhartsubstanz Phosphatase-hemmend wirkt, und so das Aufkommen einer Caries verhindert oder erschwert (283,415,493,611,1044,1140,1145). Daß die Hemmung der Bakterien-Phosphatasen mit im Vordergrund der Carieswirksamkeit des Fluors liegt, geht unter anderem auch daraus hervor, daß die Jodessigsäure, die auch phosphatasehemmend wirkt, lokal angewandt ebenfalls die Cariesresistenz erhöht (611). Auch Metallsalze (Silber, Eisen, Zink) verschiedenster Art wurden zur örtlichen Cariesprophylaxe verwendet (361). Der Wert einer derartigen Vorbeugung ist aber recht zweifelhaft (361).

Daneben wird durch Fluor auch eine Hemmung des fermentativen Abbaus von Kohlehydraten zu organischen Säuren bewirkt (493). Fluor verändert darüber hinaus auch die Flora der Mundhöhle (79,283,1044,1140,1145). Obwohl feststeht, daß *Lactobacillus acidophilus* keine besondere Rolle bei der Cariesentstehung spielt, die wesentliche Beeinträchtigung wird ja durch die Mischflora ausgeübt, so zeigt sich doch, daß sein Auftreten in der Mundhöhle in Gegenden mit reichlichem Fluorgehalt im Trinkwasser geringer ist, als in anderen, Fluor-ärmeren Gegenden (415,493). Es zeigt sich weiter, daß die Wachstumshemmung dieses *Bacillus* durch Fluor noch weit hinter der zurückliegt, die andere Keime durch Fluor erleiden, so z.B. die vergrünenden *Streptococcen* (79), die ebenfalls als Milchsäurebildner bekannt sind (79). Im letzteren Fall genügt beispielsweise eine Konzentration von 14 mg Fluor je Liter Wasser, um in vitro eine vollständige Wachstumshemmung zu erzielen (79). In der Mundhöhle ist dabei eine noch größere Wirkungsbreite zu erwarten (79), da zusätzlich noch andere hemmende Einflüsse auftreten.

Günstig im Sinne einer erhöhten Cariesresistenz wirkt sich auch aus, daß der Fluorhydroxylapatit schwerer säurelöslich ist, als der reine Hydroxylapatit (79,283,368,415,611,808,857,956,1140). Auf keinen Fall aber erzeugt Fluor eine größere Härte des Zahnschmelzes (215,466,542).

Die größere Härte der Zahnschubstanz gegenüber dem Knochen, der ja praktisch ebensoviel Fluor enthält wie der Zahn (457,542,835), liegt in der Tatsache begründet, daß einmal der Zahn ins-

besondere der Schmelz weniger Wasser und weniger organische Substanz enthält als der Knochen (542), zum anderen, daß im Schmelz größere Kristallite vorliegen mit einem Durchmesser von ca. $80 \cdot 10^{-4}$ cm im Durchschnitt (542). Im Knochen dagegen liegt der durchschnittliche Kristallit-Durchmesser in der Größenordnung von 10^{-6} cm (542). Durch die größeren Kristalle im Schmelz ist ein festerer Zusammenhalt der Kristalle möglich (542), der als größere Härte in Erscheinung tritt (542). Das Verhältnis Calcium : Phosphorsäure ist dabei in der Zahnhartsubstanz dasselbe, wie im Knochen (542).

Gegen die immer wieder aufgestellte These, daß der Fluorgehalt der Zähne eine größere Härte bedinge (283,1044), spricht auch die Tatsache, daß der Schmelz im allgemeinen etwas weniger Fluor enthält, als das Dentin (388). Die Zahnwurzel weist also eine höhere Fluorkonzentration auf, als die Krone (198, 415,1119). Dazu muß allerdings einschränkend gesagt werden, daß es sich dabei um die Verhältnisse beim Erwachsenen handelt. Der Grund für die Fluoranreicherung in der Wurzel ist wohl darin zu suchen, daß auch der Zahn als lebendes Gewebe einen Stoffwechsel aufweist (283,831,167,1076), der allerdings im Verhältnis zu dem beim Knochen minimal ist (283,1076). Natürlich ist dieser Stoffwechsel in den gefäßnahen Teilen des Zahnes erhöht gegenüber den peripheren Zahngebieten. Hinsichtlich des Fluorgehaltes von Schmelz und Dentin sind, wenn man voraussetzt, daß ursprünglich der Fluorgehalt des Schmelzes größer war, Übergänge der einzelnen Stadien ineinander möglich. Tatsächlich lassen sich diese Übergänge auch nachweisen (542).

Es darf also nicht wunder nehmen, wenn verschiedene Autoren je nach der Art ihres Ausgangsmaterials zu verschiedenen und häufig sogar widersprechenden Ergebnissen bei der Untersuchung der Fluorkonzentrationen im Schmelz und im Dentin kommen. So behaupten die einen, der Schmelz wäre Fluor-reicher (2), die anderen das Dentin (198,215,388,398,415,699,835,1119). Ohne weiteres ergibt sich aus diesen Überlegungen auch eine Richtigstellung der Behauptung, daß cariöse Zähne teilweise Fluor-reicher seien als normale (699). Bei cariösen Zähnen ist je nach dem Stand der Caries das Verhältnis von Wurzel zu Kro-

ne verschoben im Sinne eines fortschreitenden Abbaus der Krone. So ist es erklärlich, daß bei weitgehender Zerstörung der Krone im Zahnrest eine höhere Fluorkonzentration gefunden wird, als bei ganzen, gesunden Zähnen, vor allem, wenn noch zusätzlich altersmäßige Unterschiede bestehen derart, daß der gesunde Zahn von einem jugendlichen Individuum, der Carieszahn dagegen von einem älteren Menschen stammt. Nicht eine falsche Untersuchungsmethode ist also an solchen Behauptungen schuld (204), sondern eine falsche Deutung der Ergebnisse auf Grund des verschiedenen Ausgangsmaterials (611). Hinzu kommt, daß je nach der örtlichen Besonderheit des Trinkwassers auch die Fluorkonzentrationen der gesunden Zähne variieren (611). Unbestritten bleibt aber von allen Autoren, daß Fluor bei der Dentalfluorose in höherer Konzentration vorliegt, als im Normalfall (197,611). Aus all diesen Gründen ist es sehr schwierig, die Untersuchungsergebnisse verschiedener Autoren miteinander zu vergleichen (611). Bei kritischer Sichtung des vorhandenen überreichen Materials ¹⁾ unter Berücksichtigung der lokalen und altergemäßen Verschiedenartigkeit sowie der Krone : Wurzel-Differenz zeigt sich dann doch, daß der cariöse Zahn weniger Fluor enthält, als der normale (167,388,493,611, 811,832,1140). Im allgemeinen wird dabei akzeptiert, daß Carieszähne im Schmelz bis zu 60% weniger Fluor besitzen, als gesunde Zähne (493,611).

Die Tabelle 47 faßt noch einmal alle Untersuchungsergebnisse zusammen, soweit sie überhaupt vergleichbar sind. Zu dieser Übersicht muß allerdings gesagt werden, daß sie in ihren Werten vor allem deswegen nicht übereinstimmt, weil viele Autoren Untersuchungsergebnisse von Vorgängern übernehmen, ohne dies irgendwie zu vermerken. Schon zu Beginn dieses Abschnitts

Anmerkung: 1):

An dieser Stelle sei vermerkt, daß die umfangreiche Literatur auf diesem Gebiet die Übersicht sehr erschwert. Um die Literaturübersicht zu dieser Arbeit nicht noch mehr zu erweitern, wurde deshalb auf eine Zitierung der hier einschlägigen Werke verzichtet. Es sei mir daher gestattet, auf die umfangreichen Literaturzusammenfassungen, die hierüber bereits erschienen sind, zu verweisen (Lit. Nr. 187,244,526,885,888,74,894).

tes wurde darauf hingewiesen, daß vor 1932 eine genaue Fluoranalyse nicht möglich war (611) und Ergebnisse aus der vorliegenden Zeit deswegen meist viel zu hohe Werte aufweisen (198). Offensichtlich sind bei den Werten in der Tabelle 47 beim gesunden, ganzen Zahn derartige Untersuchungsergebnisse mit enthalten.

Tabelle 47: Fluorgehalt gesunder und kranker Zähne.

(197,198,204,250,384,388,398,415,466,543,611,699,832).

	ganzer Zahn	Schmelz	Dentin
ME-Zahn	19,6-57,8-88	24,22-30,04-34,88	29,6-31,54-34,4
Gesund	2,4-86-472	6,2-92,96-1133,7	13,5-28,5-89,6
Cariös	4,72-5,25-5,52	6,69	
Milchz.	1,6-12,8-24		

ME = Mottled Enamel, z. = Zahn

Die Werte bedeuten mg/100g Frischsubstanz!

-.--.-.---.-.-

Die Tabelle 48 gibt ein Beispiel dafür, wie durch verschiedenes Ausgangsmaterial falsche Schlüsse gezogen werden können.

Tabelle 48: Fluorgehalt gesunder und cariöser Zähne.

(Nach Lit. 198).

	Ganzer Zahn	Krone	Wurzel
Intakt	5,8	3,6	7,2 mg/100g Frisch-
Cariös	5,9	4,2	6,0-7,8 (6,9) substanz

-.--.-.---.-.-

In diesem Zusammenhang ist es auch beachtenswert, daß Zahnfüllungen teilweise Fluor-reich sind (198,1053). Durch Diffusion nimmt das umliegende Zahngewebe Fluor auf (198), so daß auch nach der Entfernung der Füllung noch hohe Fluorwerte festzustellen sind (198). Wie eingehende Versuche hierzu zeigen, absorbieren Schmelz, Dentin und Knochensubstanz auch noch im abgetöteten Zustand beachtliche Fluormengen aus der Umgebung (167,198).

Die Aufnahme des Fluors in den Zahn erfolgt sowohl über den Blutweg (415,1044), vor allem in der Entwicklungsperiode der

Zähne (493), als auch durch Diffusion aus der Mundhöhle (14, 415, 493, 742). Dabei ist allerdings die durch Diffusion aufgenommene Menge sehr gering. Logischerweise führt die Diffusion dazu, daß beim älteren Zahn die äußersten Schmelzschichten etwas Fluor-reicher sind als die tieferliegenden, da ja die Diffusion ein rein physikalischer Vorgang ist, ohne direkte biologische Einwirkung seitens des Zahngewebes.

Bemerkt sei, daß bei Kindern und Jugendlichen nicht nur der Zahnstoffwechsel (283) und die dadurch bedingte Fluoraufnahme, sondern auch die Diffusion aus der Mundhöhle gesteigert ist gegenüber den Verhältnissen beim Erwachsenen (14).

Auffallend ist dabei auch, daß die Diffusion des Fluors aus der Mundhöhle beim gesunden Zahn geringer ist, als beim cariösen (415). Dies ist ohne weiteres erklärlich, wenn der cariöse Zahn weniger Fluor enthält, als der gesunde, da ja die Diffusionsgeschwindigkeit eine Funktion des jeweiligen Konzentrationsgefälles darstellt.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die Zahncaries nicht etwa eine Hypofluorose im Sinne einer reinen Fluormangelkrankheit (215) darstellt (52, 811). Aber die Hypofluorose ist zweifellos eine der wichtigsten endogenen Voraussetzungen dieser schleichenden Erkrankung (874).

Durch diese Tatsache lassen sich eine Vielzahl von Beobachtungen erklären. Einmal ist der erwachsene Zahn cariesresistenter als der von Kindern und Jugendlichen (808), da er einen höheren Fluorgehalt aufweist (198, 808). Dann ist die Cariesquote in Gegenden mit endemischer Zahnfluorosis stets niedriger (388, 398, 611, 847, 1140, 1145) und zwar im Durchschnitt um 50% (1140). Im einzelnen findet sich in Fluorreichen Gegenden aber eine Cariesresistenz bis zu 99% der Bevölkerung. Andererseits beobachtet man dort, wo Fluor-armes Trinkwasser benützt wird, stets ein vermehrtes Auftreten der Caries (591, 1119). Als Fluor-arm bezeichnet man dabei Gewässer mit weniger als 0,5 mg Fluor je Liter (1140). Da das Trinkwasser den Hauptteil der resorbierten Fluormenge liefert, sind diese Ergebnisse nicht verwunderlich. Zudem ist in Gegenden mit Fluorreichem Trinkwasser auch die Nahrung Fluor-reicher, soweit sie aus derselben Gegend stammt.

Zwischen örtlichem Fluorgehalt des Trinkwassers und örtlichem Cariesbefall findet sich daher stets eine feste Relation (1140, 1145). Die Hypofluorosis als cariesbegünstigende Erscheinung hat nun zunächst einmal den erfolglosen Versuch von verschiedener Seite ausgelöst, die Caries durch Fluor entweder intern oder lokal zu bekämpfen. Bereits 1865 in England und 1870 in Deutschland wurde Fluor gegen Caries angewendet (283). Dabei übersah man vor allen Dingen die Tatsache, daß ein einmal bestehender Defekt auch durch Fluor nicht behoben werden kann. Dann darf man dabei nicht übersehen, daß infolge der komplexen Entstehung der Erkrankung auch bei normalen Fluorgehalt des Zahnes eine Caries hervorgerufen werden kann, wenn nur die übrigen Ursachen entsprechend stark und entsprechend lange auf den Zahn einwirken.

Eine Therapie der Caries mit Fluor ist also von vorneherein sinnlos (811). Ihr Wert liegt einzig und allein in einer Verhinderung der Weiterverbreitung der Erkrankung (385). Die wesentlichsten Vorteile hat daher die rechtzeitige Fluorprophylaxe gezeigt (287,385,388,811,1140).

Zunächst einmal versuchte man, durch lokale Applikation einer Fluorhaltigen Lösung (167,1140), meistens 2%ige NaF oder CaF_2 -Lösung (167), die Cariesresistenz zu erhöhen (283). Im sogenannten Quadrantentest, wobei 4 - 8 Wochen nur eine Kiefernhälfte durch Einpinselungen behandelt wird (493), zeigt sich dabei im behandelten Kieferteil stets eine erhöhte Cariesresistenz (493). In dem derart behandelten Schmelz bildet sich zunächst eine neue Schicht von Calciumfluorid (CaF_2) (167,885), die dann in das Apatitgitter aufgenommen wird (167,611). Die Eindringtiefe ist dabei nur sehr gering (551), so daß keine Pulpaschäden durch eventuelle Überdosierung beobachtet werden können (551). Bei einer angeschnittenen Pulpa (551) oder bei bereits vorhandenen Schmelzdefekten ist dagegen Vorsicht geboten und von einer lokalen Behandlung abzuraten (551). Hierher gehört auch die Beobachtung, daß Arbeiter in Fabriken, in denen Fluorwasserstoffdämpfe auftreten, alle eine Erhöhung der Cariesresistenz nach ihrer Einstellung zeigen (611).

Die lokale Anwendung von Fluor hat auch in Fluor-haltigen Zahnpflegemitteln ihren Ausdruck gefunden. Es sei nochmals betont, daß eine Cariestherapie damit völlig sinnlos ist, eine Cariesprophylaxe dagegen mit derartigen Mitteln kann durchaus sinnvoll sein (611,1140).

Bei tierexperimentell erzeugter Caries (vor allem bei Nagetieren) kann durch ins Trinkwasser gegebenes Fluor im Anfangsstadium sogar eine Rückbildung der Caries beobachtet werden (611). Interessant ist auch, daß bei Cariestieren die Zähne einen geringeren Magnesiumgehalt aufweisen als bei Normaltieren (200).

Es sei an dieser Stelle aber daran erinnert, daß die meisten Tiere einen vom Menschen völlig verschiedenen Zahnstoffwechsel aufweisen. Man denke nur an den oftmaligen Ersatz verlorener Zähne oder an das Wachstum der Zähne bei erwachsenen Tieren.

Durch den minimalen Stoffwechsel des Zahnes, insbesondere aber des Schmelzes (283,1076), wird durch innere Fluorgaben beim erwachsenen Menschen die Schmelzstruktur nur noch geringfügig beeinflußt werden können, wenngleich die Ansicht der völligen Wirkungslosigkeit allein schon durch die altersbedingte Zunahme des Zahnes an Fluor (198,808) widerlegt ist. Für eine Remineralisierung reicht aber der Stoffwechsel in keinem Falle aus (283,493). Deswegen weist das Fluor beim Erwachsenen als Cariesprophylacticum intern auch kaum einen Erfolg auf.

Der große Wert der Cariesprophylaxe liegt vor allem in den Zeiten der Zahnbildung (283,811), also in der zweiten Schwangerschaftshälfte für das Milchgebiß (811) und in den ersten 10 Lebensjahren für das bleibende Gebiß (611,811,874).

Von einigen Seiten wird deshalb auch der Vorschlag gemacht, ähnlich wie bei der Jodprophylaxe eine Fluorierung des Speisesalzes durchzuführen (1108). Sicher ist dies ein beachtenswerter Vorschlag, der aber noch viele Mängel aufweist. Notwendigerweise wäre das Fluor-haltige Kochsalz teurer als das normale Speisesalz. Dann müßten je nach den örtlichen Trinkwasserverhältnissen verschiedene Fluor-Speisesalz-Konzentrationen angefertigt werden. Ferner ist die Frage der Dosierung abhängig vom Kochsalzverbrauch des einzelnen, der mitunter recht unterschiedlich sein kann.

So kam man bald zu der verbesserten Lösung der Trinkwasserfluorierung. Hierbei ist zwar auch noch die Möglichkeit einer individuell verschiedenen Dosierung gegeben, aber in wesentlich geringerem Umfang, als beim Kochsalz. Die Einnahme ist dabei auch nicht mehr dem Einzelnen überlassen (493), wie dies etwa bei den auf dem Markt erschienenen Fluortabletten der Fall ist. Damit ist auch die Gefahr einer Überdosierung (493) herabgesetzt. Als optimale Menge erweist sich ein Trinkwassergehalt von 1 - 1,5 mg Fluor je Liter (235,283,373,1044,1140,1145). Werte über 1,5 mg/Liter nähern sich bereits gefährlich der Toleranzgrenze von 1,7 mg/Liter (235,283,439,1119), oberhalb derer bereits eine Dentalfluorose auftreten kann (77,235,611).

Um nun nach beiden Seiten noch einen Sicherheitsfaktor zu haben, wählt man zweckmäßigerweise eine Konzentration von 1,2 mg Fluor je Liter Trinkwasser (591).

Aus Nordamerika, wo die Trinkwasserfluorierung zuerst durchgeführt wurde, liegen auch schon recht beachtliche Ergebnisse vor (167). So wird von dort ein Rückgang der Caries bei Milchzähnen um 45 %, bei bleibenden Zähnen um 20 % berichtet (167). Eine überhöhte Fluorierung über 1,5 mg Fluor pro Liter Trinkwasser hinaus erweist sich dabei als ungünstiger, nicht nur im Hinblick auf die nunmehr gelegentlich auftretenden Fluorosen, sondern auch durch eine Verringerung der Cariesresistenz gegenüber den optimalen Fluorzusätzen zum Trinkwasser (283).

Auch in Kassel, der 1. deutschen Stadt, die eine Trinkwasserfluorierung durchführt, läßt sich schon jetzt ein Rückgang der Cariesbereitschaft erkennen.

Eine milde Zahnfluorosis, die bei dem optimalen Trinkwassergehalt von 1,2mg Fluor je Liter eventuell bei übermäßiger Trinkwasseraufnahme entstehen könnte, ist praktisch ungefährlich (235). Sie wird aber von den Gegnern der Trinkwasserfluorierung als einziges Gegenargument gegen diese Maßnahme angeführt.

Auf jeden Fall erweisen sich die Vorteile einer Trinkwasserfluorierung den möglichen Nachteilen weit überlegen (411). Betont werden muß aber, daß angesichts der geringen Sicherheitsspanne eine ständige gewissenhafte Kontrolle des Trinkwassers dabei unerlässlich ist (411). Durch ein Versagen der Kontrolle

können Schäden auftreten, die sich naturgemäß erst nach Jahren zeigen, und deren Behebung nicht mehr möglich ist. Vor allem die Kinder in den betroffenen Gebiet würden schwere Zahnschäden davontragen.

Aus der Schweiz wird im Zusammenhang mit der Fluorprophylaxe von einer dadurch erzeugten Jodmangelsituation berichtet (116). Dies gilt aber für alle Gegenden, in denen der Jodgehalt des Bodens und damit in der Nahrung an der unteren Grenze des Bedarfes liegt. Da Fluor, wie schon erwähnt, eine antithyreotische Wirkung zeigt (445,676,874,884,1069), wird dieses Minimum an Jod bei gesteigerter Fluorzufuhr nicht mehr ausreichen. Durch die Trinkwasserfluorierung wird daher der Jodbedarf gesteigert. In Jodmangelgegenden muß diese Gefahr deshalb mit bedacht und eventuell durch gleichzeitige Jodprophylaxe ausgeglichen werden.

Auch in Gegenden, in denen ein zu hoher Fluorgehalt im Trinkwasser vorliegt, ließe sich durch entsprechende Aufbereitung des Trinkwassers eine Erniedrigung dieses Wertes erzielen. Zusammenfassend läßt sich sagen, daß unter Berücksichtigung des komplexen Charakters der Zahncaries auch bei optimaler Fluorzufuhr immer noch Caries auftreten kann. Man darf das Fluor nicht als eine Art Wundermittel betrachten (283), das nun bei entsprechender Prophylaxe die Caries völlig verhindert. Im großen gesehen erweist sich aber der Fluor-reiche Zahn doch lebensfähiger und resistenter (74,283,415,965), vor allem gegenüber den Noxen, die die moderne Lebensweise mit sich bringt (74).

Als Fazit kann daraus der Schluß gezogen werden, daß das Fluor zum vollständigen Wachstum der Zähne unbedingt erforderlich ist (287,956,1122).

Frankium: Fr, OZ 87;

Dieses Element ist äußerst selten. Es konnte bisher nur als Zerfallsprodukt des Actinium isoliert werden (1188). Darüber hinaus ist es sehr kurzlebig. Seine Halbwertszeit beträgt nur 21 Minuten (1188). So ist es verständlich, wenn über dieses Element hinsichtlich seines Vorkommens und Wirkens im Körper nichts bekannt ist. Eine besondere Bedeutung kommt ihm dabei auf Grund seiner Seltenheit wohl kaum zu. Sicher ist es auch als Uranbegleiter im Körper vorhanden, allerdings in einer Konzentration, die mit unseren derzeitigen Methoden nicht mehr nachgewiesen werden kann.

Gadolinium: Siehe Seltene Erden!

Gallium: Ga, OZ 31;

Die Häufigkeit des Galliums in der Erdoberfläche beträgt ca. $10^{-4}\%$ (466,1188). Im menschlichen Körper wurde es nachgewiesen. Allerdings ist sein Vorkommen im Organismus derart gering, daß es quantitativ noch nicht erfaßt werden konnte. Im einzelnen wurde Gallium im Gehirn, hier besonders in den Nervenzellkernen (832) und im Skelett (379) nachgewiesen. Über die Resorption dieses Elementes ist nicht bekannt, die Ausscheidung erfolgt großteils mit dem Urin (1152).

Eine physiologische Rolle kommt dem Gallium nach unserem heutigen Wissen nicht zu. Auffallend bleibt aber, daß es im Tierversuch nach geringdosiger Zufuhr als radioaktives Gallium nur im Knochen, und hier nur an den Stellen der größten Knochenbildungsaktivität (osteogenetisch aktive Bezirke) wieder gefunden werden kann (84,1152).

Germanium: Ge, OZ 32;

Germanium ist in der Erdrinde etwa ebenso häufig vertreten, wie Gallium, nämlich mit etwa $10^{-4}\%$ (466,1188). Innerhalb des Körpers konnte es bisher nur in Nervenzellkernen des Gehirns und dort nicht regelmäßig nachgewiesen werden (832). Physiologische Bedeutung besitzt nach unserem heutigen Wissen das Germanium für den menschlichen Körper nicht.

Glucinium: Siehe Beryllium!

Gold: Au, OZ 79;

Das Gold liegt in der Erdoberfläche in einer Konzentration von ca. $10^{-6}\%$ (466,544,591,1188) vor. Im menschlichen Körper wird es regelmäßig gefunden (2,249,274,364). Seine Konzentration im menschlichen Vollblut beträgt 0,03 mg / 100 ccm (431). Ferner konnte es qualitativ nachgewiesen werden in Haut (198,197, 219), Knochen (197), Leber (406), Milz (406), Nebenniere (406), Niere (406) und im Urin (524). Über die Resorption sind keine Einzelheiten bekannt, sie kann jedoch sowohl über den Magen-Darm-Kanal als auch über die Haut erfolgen. Die normale Ausscheidung geht zu etwa 80 % über den Urin (524). Der Rest wird zum überwiegenden Teil vom Darm ausgeschieden (524).

Über eine eventuelle physiologische Rolle des Goldes ist nichts bekannt (32,591,1044,1140,1148). Insbesondere darf aus der Goldtherapie kein Rückschluß auf normale Verhältnisse gezogen werden, da dabei unphysiologisch hohe Dosen zur Anwendung gelangen. In sehr hohen Dosen vermag Gold die Hämoglobinsynthese zu stören (158).

Bei der Zufuhr in minimalen Dosen im Tierversuch als radioaktives Gold kann festgestellt werden, daß es vor allem im RES und hier besonders in der Leber und in der Milz konzentriert wird (84). Im Rahmen enzymatischer Reihenuntersuchungen in vitro zeigte sich, daß das Gold auch in der Lage ist, die Tyrosinase zu aktivieren (938). In vivo dürfte ihm diese Rolle jedoch kaum zukommen.

Hafnium: Hf, OZ 72;

Die Häufigkeit des Hafniums in der Erdoberfläche beträgt $2 \cdot 10^{-3}\%$ (466,544,1188). Das Element ist also häufiger, als man gemeinhin anzunehmen pflegt. Sein Nachweis ist allerdings sehr schwierig, da es meist in Zirkonium getarnt vorkommt. Über seine Anwesenheit und seine eventuelle Bedeutung im Organismus ist bis heute nichts bekannt (1154).

Helium : Siehe Edelgase !

Holmium : Siehe Seltene Erden !

Illinium : Siehe Seltene Erden !

Indium : In, OZ 49 ;

Indium, das in der Erdoberfläche in einer Konzentration von $10^{-6}\%$ (466,1188) vorliegt, konnte im Körper bisher nur im Skelettsystem (379) nachgewiesen werden. Über eine physiologische Bedeutung dieses Elementes beim Menschen ist nichts bekannt.

Iridium : Ir, OZ 77 ;

Trotz einer Konzentration von immerhin $10^{-6}\%$ (466,1188) in der Erdoberfläche konnte Iridium im menschlichen Körper bisher nicht entdeckt werden. Deshalb ist auch über eine eventuelle physiologische Bedeutung dieses Elementes beim Menschen nichts bekannt.

Jod : I, OZ 53 ;

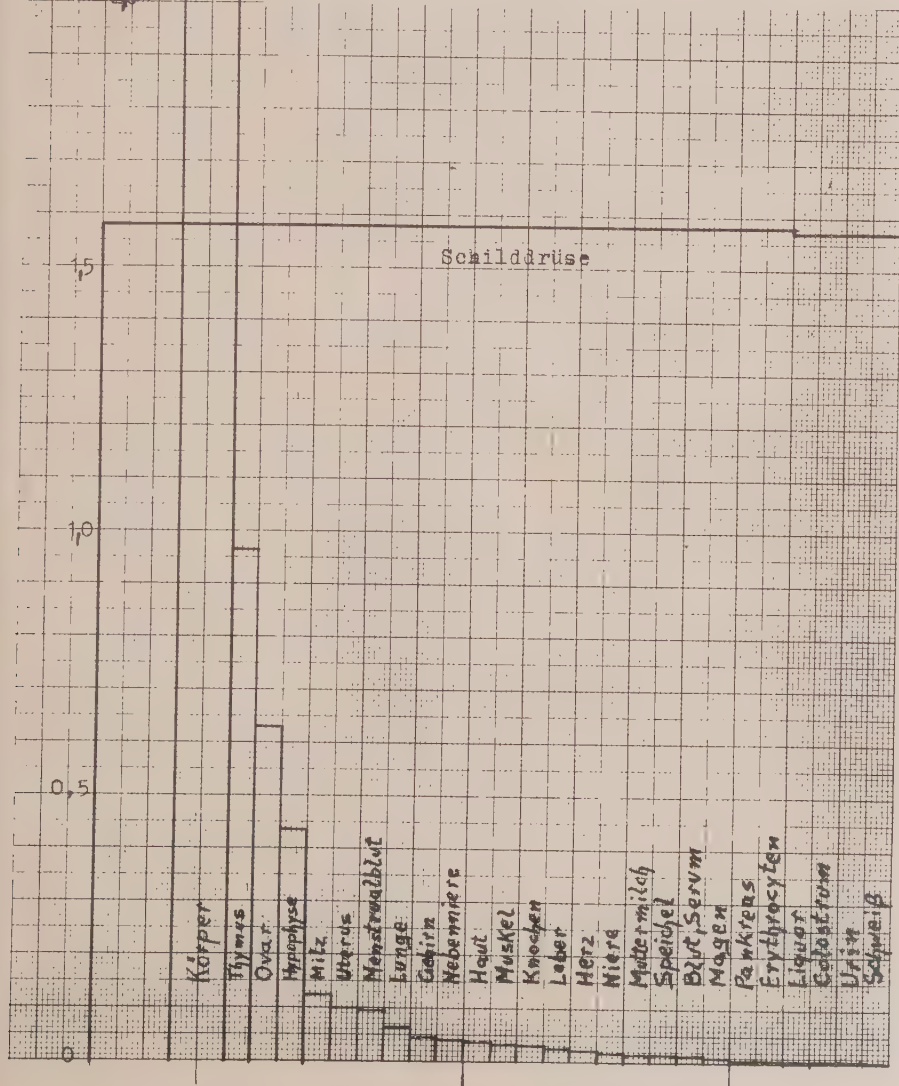
Die Konzentration des Jodes in der Erdoberfläche beträgt rund $10^{-5}\%$ (364, 466, 544, 1188). Im Organismus beträgt die durchschnittliche Konzentration 0,005 %. Das Jod wird also im Körper angereichert. Die Verteilung des Körperjods über die einzelnen Organe und Körperflüssigkeiten geben die Tabelle 49 und die Abbildung 40 (S.264f) wieder. Außer den dort genannten Organen und Körperflüssigkeiten kann Jod qualitativ noch nachgewiesen werden in Auge, Augenkammerwasser, Brustdrüse, (558, 709) Darm, (606) Galle, (5, 208, 606, 849, 1006) Hoden, (198) Lymphdrüsen (558) Magensaft, (5,760) Nasensekret, (352) Nebenschilddrüse, (445) Sperma, (352) und Tränenflüssigkeit (558).

Wie kaum bei einem anderen Element ist der Jodgehalt des Körpers und der Organe abhängig von der Zufuhr. Diese Tatsache findet ihren Ausdruck vor allem in den jahreszeitlichen Unterschieden, (60,77,353,424, 920,1020) da im Winter die Jodzufuhr geringer ist, als im Sommer (214). Die Aufnahme des Jods durch den Körper erfolgt sowohl über den Magen-Darm-Kanal, als auch über die Haut (221,462,1140,1187) und die Lunge. Dabei wird es in der Jodid-Form von der Darmwand fast 100%ig resorbiert (5,789). Die Jodionen zeigen dabei eine wesentlich höhere Diffusionsgeschwindigkeit als atomares Jod (789). Mit der Nahrung angebotenes organisch gebundenes Jod (789) wird wesentlich schwerer aufgenommen (606).

Tabelle 49: Jodgehalt des Körpers, der Organe und der Körperflüssigkeiten. (2,4,32,60,69,73,77,124,142,175,197,198,208,245,274,275,323,353,388,398,424,430,431,433,435,466,537,538,539,558,591,610,688,689,691,771,791,824,849,920,954,955,975,1020,1042,1051,1059,1126,1173,1184,1188).

Körper "	0,0000114-0,0048 8	-0,016 % -3360 -11200 mg	
Schilddrüse "	0,00049 4	-47,36 -11,06	-217 mg/100g Frischsubstanz -25 mg
Thymus	0,645	-0,9675	-1,29 mg/100g Frischsubstanz
Ovar	0,42	-0,63	-0,84
Hypophyse	0,007	-0,43775	-1,154
Milz	0,0064	-0,1238	-0,56
Uterus		0,1	
Lunge	0,0119	-0,0621	-0,32
Gehirn	0,01	-0,0464	-0,2
Nebenniere	0,0064	-0,0408	-0,11
Haut	0,01	-0,0361	-0,0744
Skelettmuskel	0,0031	-0,0315	-0,23
Knochen		0,03	
Leber	0,005	-0,0252	-0,094
Herz	0,0025	-0,0212	-0,05
Niere	0,0064	-0,0189	-0,05
Magen		0,0097	
Pankreas		0,0064	
Erythrocyten	0,004	-0,005	-0,006
Menstrualblut		0,092	mg/100ccm
Muttermilch	0,002	-0,0168	-0,047
Speichel	0,0035	-0,01354	-0,024
Serum	0,0025	-0,0132	-0,1891
" , Sommer		0,013	
" , Winter	0,008	-0,0088	-0,01
Blut	0,0015	-0,0132	-0,07
" , Sommer		0,0128	
" , Winter	0,0083	-0,0088	-0,0093
Liquor	0,0001	-0,00384	-0,018
Colostrum	0,0017	-0,00335	-0,005
Urin	0,0025	-0,00295	-0,0034
Schweiß	0,00054	-0,00088	-0,00122

Abbildung 40 : Jodgehalt des Körpers, der Organe und der Körperflüssigkeiten. (Aus technischen Gründen mußte beim Jodgehalt des Körpers und der Schilddrüse ein Flächenmaßstab angewandt werden. Für die beiden Größen gilt also der linksstehende Maßstab nicht, sondern er muß für den Körper mit 2, für die Schilddrüse mit 30 multipliziert werden, entsprechend der größeren bedeckten Fläche.).



Ein Jod-Überangebot mit der Nahrung wird dabei nicht resorbiert (789), sondern mit dem Kot wieder ausgeschieden (789).

Sowohl die Magen- (558) als auch die Darmschleimhaut ist zur Resorption des Jods befähigt (61).

In der Nahrung sind vor allem die Vegetabilien Jod-reich, animalische Produkte sind außer Fisch und Lebertran ausgesprochen Jod-arm (388). Die täglich resorbierte Menge bewegt sich je nach Angebot zwischen 60 - 110 - 156 $\mu\text{g}/\text{Tag}$. (73,124,276,605,606,849,1059) Sofern normale Verhältnisse vorliegen, wird dieselbe Menge auch jeweils wieder ausgeschieden (276). Der optimale Jodbedarf, der im Durchschnitt für den Erwachsenen mit 150 $\mu\text{g}/\text{Tag}$ (14-150-700 $\mu\text{g}/\text{Tag}$) (1,2,32,60,124,208,274,388,398,591,791) angegeben wird, ist in dieser Höhe bereits mit einem Sicherheitskoeffizienten hinsichtlich eines eventuellen Mehrbedarfes versehen (60,791). Ein Mehrbedarf an Jod besteht bei schwerer körperlicher Arbeit, (60) im Fieber (849) und beim Infekt (849). Ein vermehrter Bedarf liegt ferner vor während des Wachstums (124,849), in der Gravidität (124,849) und während der Laktation (849). Im einzelnen muß von einem wechselnden Bedarf an Jod gesprochen werden, je nach Alter und Entwicklung (61). Beim Kind nimmt man dabei einen Bedarf von 3 $\mu\text{g}/\text{Tag}/\text{kg}$ Körpergewicht an (791).

Die Aufnahme durch die Haut ist von der Hautdurchblutung abhängig. Eine praktische Rolle spielt sie vor allem bei Bädern in jodhaltigen Gewässern (221). So kann nach einem 20 Minuten Bad bei normaler Hautdurchblutung eine Aufnahme von 0,3 mg Jod durch die Haut festgestellt werden (221). Elementares Jod soll dabei die intakte Haut schneller durchdringen, als Jodionen (426). Die Bestätigung dieses Untersuchungsergebnisses steht aber noch aus. Bemerkenswert ist, daß auch die Cornea in der Lage ist, Jod zu resorbieren, das durch Besprühen oder Auftropfen auf das Auge gebracht wird (375,960).

Die Jodkonzentration im Trinkwasser (124,606,791) ist örtlich sehr unterschiedlich (678). Man spricht von jodarmen Wässern im Bereich einer Konzentration von 0,01 - 0,22 $\mu\text{g}/\text{Liter}$ (678), von jodreichen im Bereich von 0,22 - 7,7 $\mu\text{g}/\text{Liter}$ und darüber (678). Interessant ist in diesem Zusammenhang die Bewegung des Jodgehaltes der Luft in Europa. In der Bretagne wurde durch die unwirtschaftliche Tangverschwelung (177) Jod gewonnen (178,874). Bei der Jodverschwelung gehen 25 - 50 % des vorhandenen Jodes in die Atmosphäre über (874). Aus diesem Grund war das Jodniveau der Bretagne besonders hoch (177). Die Werte des Jodgehaltes der Luft in der Bretagne waren Welt-Spitzen-Werte (178).

Im 1. Drittel dieses Jahrhunderts war der Jodgehalt der Luft in Deutschland ausreichend (178). In Mitteldeutschland lag er bei 0,5 - 0,6 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (178). Nach 1933 erfolgte durch teilweise Einstellung der Tangverschwellung in der Bretagne ein ruckartiges Absinken auf etwa ein Zehntel der früheren Werte (178) und darunter, besonders als dann durch die Kriegseignisse die Tangverschwellung völlig zum Erliegen kam. Der Jodgehalt der Luft in Deutschland beträgt heute im Durchschnitt 0,0025 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (177). Auch der durchschnittliche Jodgehalt der Luft in der Bretagne liegt heute mit 0,002 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ in derselben Größenordnung (178). Eine derartige Jodkonzentration entspricht etwa einer durchschnittlichen Jodmenge von 0,125 μg je kg Niederschlag (177). Vor 1933 betrug diese Menge in Deutschland rund 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ Niederschlag (874).

Im großen gesehen unterliegt das Jod einem ständigen Kreislauf in der Natur (1,2). Aus dem Meer (1,2,177), besonders durch Verwesung von Meeresfauna und -flora am Strand (2), wird freies Jod flüchtig (2).

Mit Niederschlägen (1) kommt es in den Erdboden (2,874), von dort über die Gewässer wieder ins Meer (1,2). In diesen großen Kreislauf ist auch die Flora (2) und die Fauna (2) sowie der Mensch eingeschaltet.

Die Gesamt-Jod-Ausscheidung beträgt ca 150 $\mu\text{g}/\text{Tag}$ beim Erwachsenen (276). Die Tabelle 50 zeigt die Aufgliederung auf die einzelnen Ausscheidungsarten.

Tabelle 50 : Jod-Tagesausscheidung (124,849)

Urin	0,036 - 0,1 - 0,155 mg/Tag
Kot	0,005 - 0,012 - 0,027
Perspiration	(0) - 0,01 - 0,04
Transspiration	0,024
Speichel	0,1 - 0,15 - 0,2
Gesamtausscheidung	0,065 - 0,153 - 0,246

Die Hauptausscheidung erfolgt vor allem durch die Nieren, (5,60,61,124, 352, 425, 558, 591, 606, 627, 849, 940, 941, 1059) von denen Jodid etwa 20 mal stärker ausgeschieden wird als Chlorid (252). Der Jodgehalt des Urins ist dabei stark schwankend (124). Die Ausscheidungsform im Urin ist meist das Jodid (606,955). Dabei bestehen weder hinsichtlich der ausgeschiedenen Menge noch hinsichtlich der Zusammensetzung Unterschiede zwischen Mann und Frau (1059). Es findet sich aber eine wetterbedingte

Verschiebung (352) derart, daß bei Hitze die Ausscheidung im Urin zurückgeht (352). Das Verhalten der Niere bei der Jodausscheidung ist noch rätselhaft (255). Zunächst findet eine teilweise Rückresorption statt (255). Das Jod wird dabei auf noch ungeklärte Art in den Stoffwechsel der Niere verwickelt (255) und zwar auch in den Stoffwechsel solcher Nierenanteile, die mit der Filtration nicht zu tun haben (255). Die Kotausscheidung (124,276,352,428,439,591,606,849) ist vor allem von der Höhe der Nahrungs-Jod-Zufuhr abhängig (849), da zuviel angebotenes organisch gebundenes Jod wieder durch den Kot ausgeschieden wird (789). Aus diesem Grund ist auch der Hauptteil der Kot-Jodfraktion organisch gebunden. Sogar das Schilddrüsenhormon Thyroxin kann im Kot gefunden werden (606). Neben einem übergroßen Jodangebot (849) erhöht auch eine beschleunigte Darmpassage den Jodgehalt des Kotes (849).

Durch die Galle (5,208,606,849,1006) wird Jod in organischer (5,849,1006) und anorganischer Form (849,1006) ausgeschieden. Dabei kommt es allerdings in starkem Maße zur Rückresorption. Ähnlich anderen Halogen-Ionen, werden Jod-Ionen auch von der Magenschleimhaut ausgeschieden (5,61,606,760). Deshalb können im Magensaft Spuren von Jodwasserstoffsäure (HI) nachgewiesen werden (1020). Die Jodausscheidung durch die Magenschleimhaut ist abhängig von der Jodkonzentration im Serum (760). Der Magen kann bei physiologischen Jod-Serum-Konzentrationen das Jodid bis zu 65fach (760), im Durchschnitt 29fach (760), konzentrieren. Die Jodidsekretion ist dabei unabhängig von der Salzsäurebildung (760), aber abhängig von der Magensaftmenge allgemein (760).

Eine weitere Komponente der Jodausscheidung ist die durch die Speicheldrüsen (5,61,77,276,323,352,398,435,558,791). Sie ist recht beachtlich, beträgt sie doch immerhin 0,1 - 0,2 mg Jod je Tag (323). Allerdings wird diese Menge dann im Magendarmtrakt wieder weitgehend rückresorbiert (323). Die Speicheldrüsen nehmen das Jod aus dem Serum auf und konzentrieren es (323,398) ähnlich wie die Magenschleimhaut gegenüber der Serum-Jod-Konzentration (323).

Nur gering ist der Jodverlust durch die Expiration (5,124,352,591,849,1126). Im Einzelfall kann allerdings bis zu 40 $\mu\text{g}/\text{Tag}$ als Ausscheidungsmenge durch die Lunge festgestellt werden (849). Im Normalfall wird aber die Ausscheidung durch die Ausatemungsluft wesentlich niedriger gefunden. Ein nicht zu vernachlässigender Faktor ist ferner die Ausscheidung durch den Schweiß (5,197,198,276,352,428), die besonders bei heißen Außentemperaturen einen beträchtlichen Anteil an der Gesamtausscheidung erlangen kann.

Eine geringe Ausscheidung tritt auch noch auf durch Substanzverluste der Haut und ihrer Anhangsgebilde (352,591,1126) sowie der Schleimhäute, ferner durch Nasensekret (352) und Tränenflüssigkeit (558). Bei der geschlechtsreifen Frau kommt noch die Jodausscheidung durch die Menstruation hinzu (352,424,1020), ferner in Zeiten der Gravidität und Laktation (558,709,1173) durch das fetale Wachstum (111,931), die Entbindung und durch die Milchsekretion (558,709,1173). Beim erwachsenen Manne ist noch ein minimaler Jodverlust durch das Sperma zu verzeichnen (352).

Das zentrale Organ des Jodstoffwechsels im Körper ist die Schilddrüse (1126). Sie ist dasjenige Organ, das im normalen Körper die größte Jodkonzentration aufweist (1,60,353,388,398,605,610) und das trotz seiner Kleinheit etwa 20-30% des gesamten Körperjodes enthält (353,430,466,591,830,1188). Sein Jodgehalt ist allerdings starken Schwankungen unterlegen (60), die einmal durch den jeweiligen Funktionszustand des Organes gegeben sind (60), dann aber auch anderer Natur sein können. So enthält die Schilddrüse im Winter weniger, im Sommer mehr Jod (353). Der Schilddrüsen-Jodgehalt ist darüber hinaus verschieden je nach Wohnort (60,274,849), Rassezugehörigkeit, Geschlecht (849), Alter (60) und Ernährungszustand (274). Die Frau enthält dabei in der Schilddrüse mehr Jod als der Mann, besonders in der Pubertät; der Japaner enthält wiederum mehr als der Europäer. Ob diese letzte Beobachtung rassebedingt ist, oder durch die anders-geartete Lebensweise (Fischgenuß), sei dahingestellt.

Das Jod geht bei der graviden Frau vom Blut über die Placenta auf den Fet über (111,931). Ab der 12. Lebenswoche bereits beginnt der Fet, Jod in seine Schilddrüse vermehrt aufzunehmen (60). Dabei arbeitet die Drüse bereits und stellt Schilddrüsenhormon her (1182). Dieses Hormon wird von der fetalen Drüse ausgeschüttet (759) und geht auch wieder auf die Mutter über (1182). Deshalb kann bei einer Schilddrüsenunterfunktion der Mutter während einer Schwangerschaft eine Besserung des durch die Unterfunktion verursachten Zustandes beobachtet werden.

Der Neugeborene weist in seiner Schilddrüse einen Gehalt von etwa 6,25 mg Jod je 100g Frischsubstanz auf (771). Das Kleinkind enthält ebenfalls noch wenig Jod in der Schilddrüse, zeigt aber einen langsamen Anstieg des Jodgehaltes im Laufe des Wachstums. Mit der Pubertät erfolgt dann eine fast plötzliche Zunahme. Den höchsten Gehalt weist die Schilddrüse im Alter von 25 - 50 Jahren auf. Danach erfolgt wieder eine langsame Abnahme. Die Schilddrüse wirkt im Körper als Joddepot (5,77,274,389,406,606,955,1126). Die Jodanreicherung beruht dabei nicht auf rein chemisch-physika-

lisch bedingter Adsorption an spezifische Proteine (477), sondern stellt eine aktive, energieverbrauchende Zelleistung dar (477). Die Jodidgier der Schilddrüse nimmt im Alter ab (540), ohne daß dadurch die Hormonproduktion eingeschränkt würde (540).

Die Schilddrüse nimmt kein organisch gebundenes Jod auf (606), sondern nur anorganisches Jod (60,474,606,849). Den Übergang von Jodid aus dem Blut bzw. aus dem Serum in die Schilddrüse bezeichnet man als Jodination (423). Im Gegensatz dazu bezeichnet die Jodisation den Einbau anorganischen Jods in organische Verbindungen (423). Die Jodaufnahme der Schilddrüse zeigt ebenso wie die Hormonabgabe keinerlei Tagesschwankungen (425).

Das anorganische Jod wird zunächst in die Follikelzellen aufgenommen (60). Auffallend ist dabei, daß elementares Jod (I_2) gegenüber dem Jodid die zwölfwache Aktivität hinsichtlich der Aufnahme seitens der Schilddrüse besitzt (1187). Durch die Aufnahme des Jodes, vorwiegend in Jodidform (60,474,606,849) (im normalen Blut sind nur minimale Mengen elementaren Jodes enthalten), wirkt die Schilddrüse wie ein Jodidfilter des Blutes (274). Die Speicherung und die Blutfilterung von Jod sind Eigenschaften der Schilddrüse, die mit ihrer eigentlichen Aufgabe, mit der Produktion des Schilddrüsenhormones, eng verknüpft sind.

Hier muß zunächst einmal klargestellt werden, daß die Bezeichnung Schilddrüsenhormon ein biologischer und kein chemischer Begriff ist (849). So wird diese Bezeichnung je nach Auffassung und Zweck für verschiedene Substanzen gebraucht (77). Im einzelnen wird dabei als Schilddrüsenhormon bezeichnet:

1. Schilddrüsenpulver oder Schilddrüsengesamtextrakte (pharmakologisch) (849).
2. Das Follikelkolloid (849).
3. Thyreoglobulin, ein Kolloidprotein der Follikel (849).
4. Dessen verschiedene Abbauprodukte, so Albumosen, Peptosen, Polypeptide (849).
5. Thyroxin (2,5,60,339,560,673,849,1001,1002).
6. Andere Thyronin-Abkömmlinge, insbesondere Trijodthyronin und Dijodtyrosin (849).
7. Andere Derivate aus Protein-Jodierungen (849).
8. Das zirkulierende Hormon im Blut (849,1001,1002) (wahrscheinlich identisch mit Thyroxin (1001,1002), locker an ein Serumprotein gebunden (339,1002)).

9. Wirkstoff, der schließlich in die Zellen eindringt und dort die spezifische Wirkung hervorruft (548,709,849).

Zu dieser vielseitigen Anwendung der Bezeichnung Schilddrüsenhormon wäre es wohl kaum gekommen, wenn bei den einzelnen Autoren jeweils eine klare Vorstellung über den Begriff Hormon geherrscht hätte. Unter einem Hormon versteht man das Produkt eines inkretorischen Organs, das an das Blut oder die Lymphe abgegeben wird und im Körper eine spezifische Wirkung entfaltet. Demnach ist also unter Hormon eindeutig das von der Drüse abgegebene Produkt zu verstehen und nicht die Transportform im Blut oder die letztliche Wirkform, ebensowenig wie die verschiedenen Lager- und Aufbauformen in der Drüse selbst.

Von der Schilddrüse wird aber an das Blut Thyroxin (5,60,425,560) zusammen mit Dijodthyrosin abgegeben (777) und zwar in einem im einzelnen stark schwankenden Verhältnis. Da die Hormonwirkung des Dijodthyrosins zumindestens wesentlich schwächer ist als die des Thyroxins, vernachlässigt man ersteres häufig und spricht nur vom Thyroxin als Schilddrüsenhormon (2,5,60,339,425,560,673,1001,1002,1188).

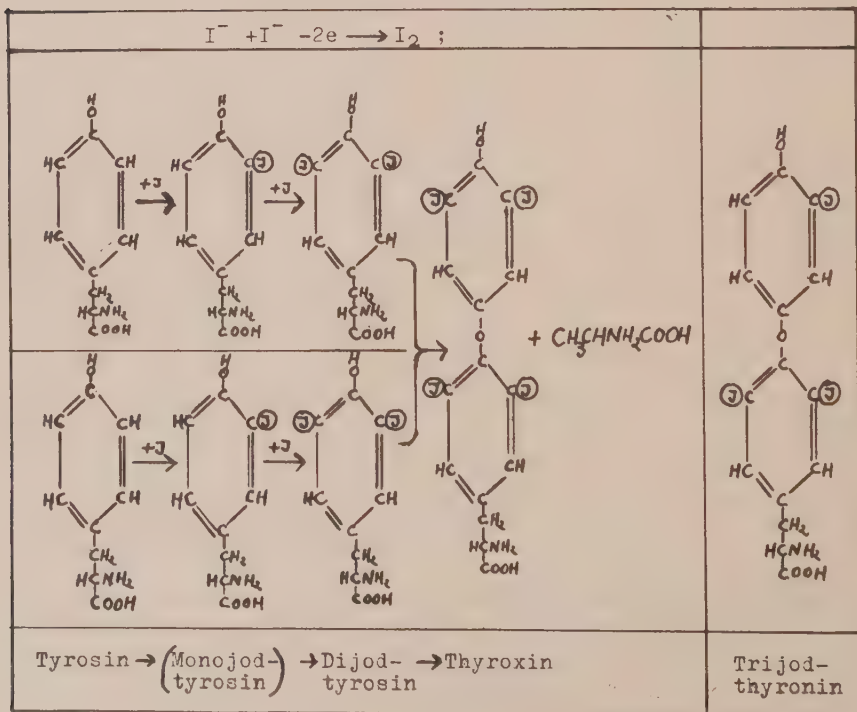
Streng genommen ist also die Anwendung des Begriffes Schilddrüsenhormon nur für Thyroxin (673,1001,1002,1188) bzw. für ein Gemisch von Thyroxin mit Dijodthyrosin richtig (777).

Die Bildung des Schilddrüsenhormons in der Schilddrüse erfolgt schrittweise (287,605,1071). Trotzdem bereits 1895 der Jodgehalt der Schilddrüse entdeckt wurde, gelang es erst 1926, die chemische Struktur des Thyroxins aufzuklären. Die Abbildung 41 (S.272) gibt in einer schematischen Übersicht den Aufbau des Thyroxins wieder. Dabei wird zunächst Jodid zu elementarem Jod oxydiert (5,60,1170). Bei dieser Oxydation wirkt ein Ferment vom Peroxydase-Typ mit (5,60). Das elementare Jod wird zur Jodierung von Tyrosin herangezogen, so daß Dijodthyrosin entsteht (60,425,605,606,1071). Daneben kann als Zwischenprodukt auch Monojodthyrosin nachgewiesen werden (5,425,1003,1004,1007,1170,1188). Aus Dijodthyrosin wird dann Thyroxin aufgebaut (60,84,425,605,606,645,721,729,791,859,1188). Ferner kann auch in normalen Schilddrüsen in geringem Maße Trijodthyronin entdeckt werden (360). Monojodthyrosin und Trijodthyronin sind aber dabei so niedrig konzentriert, daß ihr Vorhandensein lange Zeit völlig übersehen wurde.

Der Hauptweg der Thyroxinsynthese scheint über Dijodthyrosin zu gehen (84,425,606,645,729,999,1000). Die Bildung des Schilddrüsenhormons ist mit aeroben Oxydationsvorgängen verbunden (859,1110), in die auch das Cytochrom-Cytochromoxydase-System neben anderen Fermenten eingeschaltet ist (859,1071,1110).

Das Thyroxin und das Dijodtyrosin werden gemeinsam (5,60,124,506,791) in ein spezifisches Protein eingebaut (60,745), das dadurch zu Thyreoglobulin (5,32,60,425,560,606,791,849,1006,1032) wird. Es handelt sich dabei um ein Pseudoglobulin (506) mit konstanten Aminosäuregehalt, (506) dessen Jodgehalt wechselt (506). Sein Molekulargewicht beträgt ca. 675000 (5,60,506). Thyreoglobulin wird im Follikel-Lumen als Follikel-Kolloid gespeichert (60,77,124,425,849) und stellt so die eigentliche Jodspeicherform der Schilddrüse dar (5,77,849). Auch der Begriff Thyreoglobulin wird verschieden angewandt. Einmal wird das jodfreie Globulin, dann wieder das jodierte so genannt. So kommt es auch gelegentlich zu der Bezeichnung Jod-Thyreoglobulin. Dieser Terminus ist aber nicht in allgemeinen Gebrauch gekommen.

Abbildung 41 : Thyroxinsynthese und Strukturformeln der daran beteiligten Verbindungen. Die Jodatome sind der besseren Übersicht wegen besonders gekennzeichnet. (Modifiziert nach Lit. 5, 61, 425, 506, 605, 791, 832, 1020, 1069, 1188).



Wie bereits erwähnt wurde, ist die Zusammensetzung des Schilddrüsen-Jodes Schwankungen unterlegen. Bei der Auswertung von Zahlenwerten hinsichtlich der prozentuellen Anteile der einzelnen Formen am gesamten Schilddrüsenjod ist Vorsicht geboten, da Thyroxin bei der Analyse gern und häufig zerstört wird (124) und so ein falsches Verhältnis vortäuscht. Die Tabelle 51 zeigt die Beteiligung der einzelnen Jodfraktionen am Gesamtjod der Schilddrüse.

Tabelle 51 : Schilddrüsen- Jod- Fraktionen. Die Werte bedeuten Prozente des Gesamtschilddrüsen-Jodes (61,124,142,274,388,771,791, 1115,1188).

Anorganisches Jod	1 - 10 - 25
Monojodtyrosin	15 - 17,5 - 20
Dijodtyrosin	25 - 27,5 - 30
Beide zusammen	40 - 52,8 - 68
Thyroxin	16 - 32 - 60
Thyreoglobulin	90
Organisch gebundenes Jod	75
(Mono- + Dijodtyrosin + Thyroxin)	

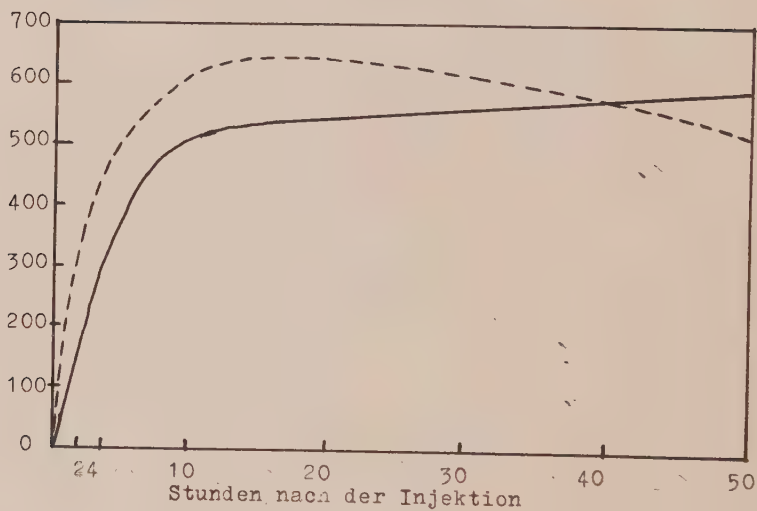
Das Thyreoglobulin enthält 0,5 - 4 % Jod (124,791). Die Schilddrüse des Neugeborenen enthält rund 20% Thyroxin in ihrem Gesamtjod (771), zeigt also in dieser Hinsicht keinen wesentlichen Unterschied zur Erwachsenen-Schilddrüse (771).

Das Dijodtyrosin wird intrazellulär an der Zellmembran der Follikelzellen gebildet (645). Die Thyroxinsynthese dagegen findet sowohl intrazellulär statt, geht aber auch extrazellulär im Kolloid noch weiter (606). Demzufolge enthält ein junges Kolloid weniger Thyroxin als ein älteres. Da zunächst Dijodtyrosin gebildet wird, dann erst Thyroxin, überwiegt anfangs die Menge des gebildeten Dijodtyrosins. Im Endeffekt aber übersteigt die Thyroxinsynthese die Dijodtyrosinsproduktion, so daß nunmehr der Thyroxingehalt überwiegt. Da aber ständig Thyroxin und Dijodthtyrosin an das Blut abgegeben werden, andererseits aber die Schilddrüse beide Formen ständig neu aus zugeführtem Jod aufbaut, sind diese Zusammenhänge nicht sehr übersichtlich. Am einfachsten können sie mit Hilfe des radioaktiven Jodisotopes I^{131} dargestellt werden, wie die Abbildung 42 (S.274) zeigt.

Die Abbildung 43 (S.275) gibt dann einen Überblick über den gesamten Jodstoffwechsel der Schilddrüse.

Abbildung 42: I^{131} - Verteilung nach i.v. Zufuhr zwischen
Thyroxin und Dijodtyrosin.
(Nach Lit. 999).

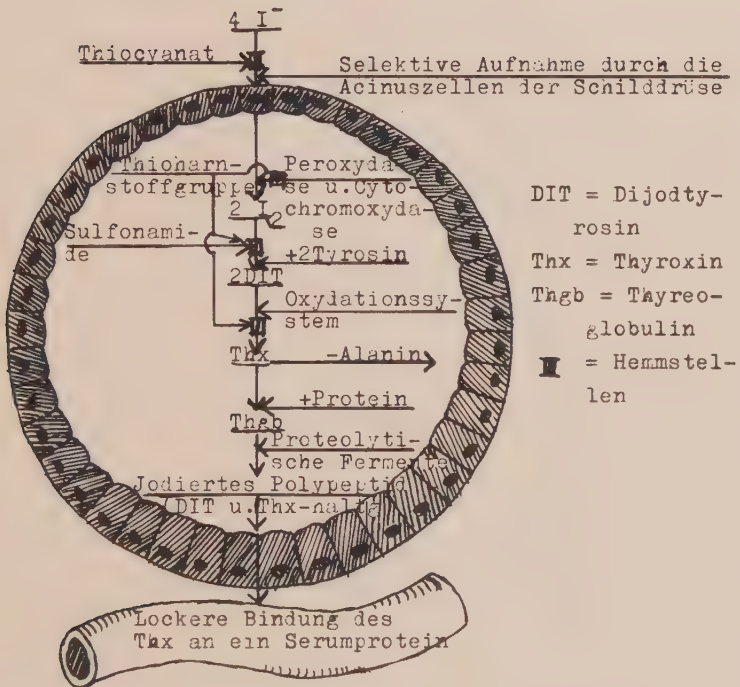
Spezifische Aktivitäts-
Einheiten.



———— = Thyroxin
----- = Dijodtyrosin

Abbildung 43 : Überblick über den Jodstoffwechsel der Schilddrüse.

(Nach Lit. 60,61).



Die jahreszeitlichen Unterschiede sind auch bei der Schilddrüsenhormon-Produktion zu bemerken. Im Sommer stellt die Drüse mehr Hormon her als im Winter (60).

Auch das devitalisierte Schilddrüsengewebe kann noch Jod in Dijodtyrosin und Thyroxin umwandeln (721). Diese Reaktion ist abhängig von der Gewebestruktur (721) und fehlt nach Homogenisierung des Gewebes (721). Schilddrüsen-Homogenat wandelt Jod nur zu Monojodtyrosin um (1007). Wenn Jodid in unphysiologisch hohen Dosen (über 7 mg/100g Frischgewebe) zugesetzt wird, hemmt es die Reaktion (722).

Der Gesamtjodgehalt der Schilddrüse ist außerdem abhängig vom jeweiligen Funktionszustand des Organes (60). Die aktiv sezernierende Drüse hat einen geringeren Kolloidgehalt als die Ruhedrüse (60) und damit einen geringeren Jodgehalt (60). Unter normalen Verhältnissen spielt sich ein Gleichgewicht ein, so daß die Jod-Ausfuhr der Einnahme entspricht (226). Der Jod-Bindungsmechanismus der Schilddrüse ist unabhängig von der Dijodtyrosin- und Thyroxin-Synthese (1000,1119). Es wird also von der Drüse auch dann Jod aufgenommen, wenn die Synthese des Hormons aus irgendeinem Grunde zum Erliegen kommt (1000,1163).

Im großen gesehen geht aber der Einbau des aus dem Kreislauf aufgenommenen Jodes in organische Verbindungen rasch vor sich. Schon nach 30 Minuten kann frischresorbiertes Jod als Thyroxin im Kolloid der Follikel nachgewiesen werden.

Thyroxin und Dijodtyrosin werden von der Darmschleimhaut unverändert resorbiert (826). Deshalb sind orale Thyroxingaben bei Thyroxinmangel bzw. bei Schilddrüsen-Unterfunktion sinnvoll. Das von der Schilddrüse produzierte Thyroxin ist das L-Thyroxin (5,547,791,1188). Setzt man seine Wirksamkeit im Körper gleich 100%, so besitzt die reine D-Form nur 7-33 % Wirksamkeit (5,360,506,1188). Auch das Racemat (DL-Form) ist mit 59 % Wirkungstärke schwächer als das natürliche Thyroxin (360).

Der Proteinbestandteil des Thyreoglobulins wird ebenfalls von den Follikelzellen gebildet und in die Lumina abgegeben. Die Kapazität der Schilddrüse hinsichtlich der Aufnahmefähigkeit von Jod ist individuell stark verschieden (474). Je nach Funktionszustand der Drüse und je nach zugeführter Menge werden letztlich 20 - 80% des zugeführten Jodes in die Schilddrüse aufgenommen (389,474,606). Die Thyroxinsynthese ist dabei innerhalb weniger Stunden im wesentlichen abgeschlossen (5). Erst nach Tagen bis Wochen wird dann das Jod als organische Verbindung wieder an das Blut abgegeben (474).

Zur Sekretion muß das Thyreoglobulin durch proteolytische Fermente erst wieder gespalten werden (5,60,606). Diese Hydrolyse ist erforderlich, weil das Thyreoglobulin-Molekül zu groß ist, um die Kapillarschwand zu durchwandern (5). Die Hydrolyse ist anatomisch faßbar. Sie zeigt sich im Auftreten von kleinen, hellen Vakuolen innerhalb des Kolloids. Als wesentliches Wirkprodukt wird Thyroxin an das Blut und an die Lymphe abgegeben (5,60,425,560).

Im Blut wird das Hormon zum Wirkort transportiert (60). Daneben ist auch ein Transport in der Lymphbahn (60) und innerhalb anderer Körperflüssigkeiten (873), so im Liquor, feststellbar. Weiterhin wird ein Transport des Thyroxins aus dem Blut in das Zentral-Nerven-System und von dort entlang den peripheren Nerven vor allem in sauerstoffarme Zellbereiche vermutet (646). Diese Vermutung ist aber bisher noch unbewiesen. Die Thyroxinproduktion des Erwachsenen bewegt sich in der Norm zwischen 200 - 300 μg /Tag, entsprechend 130 - 200 μg Jod (5,849). Dabei handelt es sich um eine Überproduktion (849), da bereits 40 μg Thyroxin je Tag für den Erwachsenen ausreichen würden (849). Durch die Überproduktion wird ein Sicherheitsbezirk geschaffen. Säuglinge stellen pro Tag 22 - 44 μg Thyroxin her (849) und geben es anfänglich ohne jede Speicherung sofort an die Blutbahn weiter.

Intravital wird Thyroxin im wesentlichen in der Schilddrüse hergestellt, aber die Thyroxinsynthese kann auch in anderen Organen nachgewiesen werden (2,60,428,466,791,1020,1110,388), vor allem im Ovar. So wird bei Versuchstieren nach Thyreoidektomie noch ca. 30% des zugeführten Jodes vor allem in der Leber und in den Eingeweiden zu Dijodtyrosin und Thyroxin umgebaut (791). Auch zusätzlich hypophysektomierte Tiere zeigen diesen Effekt. Die extrathyreoidale Thyroxinsynthese kann normalerweise auch beim Menschen in geringem Maße nachgewiesen werden. Im Gegensatz zur Schilddrüse kann aber eine Thyroxinspeicherung nirgends anders gefunden werden (356,560).

Im Blut stellt das Hormonjod nur einen kleinen Teil der gesamten Blutjodfraktion dar. Die Angaben hierüber sind sehr spärlich und bewegen sich zwischen 0,8 - 3,25 μg Thyroxinjod pro 100 ccm Vollblut, entsprechend 6 - 25 % des gesamten Blutjodes (388). Der größte Teil des Blutjodes besteht aus Jodid (60,430,431). Dabei ist der überwiegende Teil des Blutjodes an Serumproteine gebunden (2,66,424,431,539,955,994,1188). Das Auftreten von Lipoidjod im Serum ist fraglich und seine Existenz zumindest nicht gesichert (431).

Im einzelnen ist der Jodgehalt des Vollblutes und der des Serums nicht wesentlich verschieden. Jod tritt aus dem Serum schnell in die Erythrocyten ein (951). Nach Einspielung eines Gleichgewichtes, d.h. wenn der Austritt dem Eintritt entspricht, enthält der Erythrocyt nur wenig mehr Jod als das Serum (951). Praktisch ist dieser Unterschied ohne Bedeutung (691). Auf den Blut-Jod-Gehalt wirken viele endogene und exogene Faktoren ein (431,537). Auf die jahreszeitlichen Unterschiede (77,424,920,1020) wurde bereits hingewiesen. Auch im Krieg enthält es weniger als im Frieden (954). Der Hauptgrund dafür dürfte wohl in der kriegsbedingten Einstellung der Jodverschmelzung zu sehen sein und weniger in der Einschränkung der Ernährung. Natürlich ist der Jodgehalt des Blutes auch nahrungsabhängig (5) und lokal verschieden (2,975). Vergleiche sind daher nur bei gleicher Ernährung in gleicher Gegend möglich (124). Kinder weisen mit $4 - 7 \mu\text{g}/100 \text{ ccm}$ einen etwas niedrigeren Blutjodwert als Erwachsene auf. Nach körperlicher Arbeit steigt der Blutjodgehalt an (431). Auch eine geschlechtsbedingte Verschiebung ist gelegentlich festzustellen. So ist das Kreislaufblut bei geschlechtsreifen Frauen während der Menstruation stets jodreicher, daneben besitzt das Menstrualblut selbst gegenüber dem Kreislaufblut einen erhöhten Jodwert (424). Es ist aber noch ungeklärt, ob die höheren Jodwerte im Menstrualblut durch die allgemeine Blutjoderhöhung während der Menstruation bedingt sind, oder ob ihnen eine eigene Bedeutung zukommt.

Eine Erhöhung des Blutjodwertes zeigt sich auch in der Gravidität (124, 424,431,931). Dabei ist auffallenderweise das Thyroxin-Jod nicht vermehrt, sondern nur das Jodid-Jod (931). Der Anstieg erfolgt allmählich im Verlauf der ersten sieben Schwangerschaftsmonate (931), um dann bis zur Entbindung gleich zu bleiben (931). Im Wochenbett zeigt sich dann eine Abnahme des Blutjodspiegels unter die Norm (424), aber schon nach kurzer Zeit werden die Werte wieder normal. Neben den erhöhten Blutjodwerten während der Schwangerschaft findet sich in dieser Zeit normalerweise auch eine erhöhte Jodausscheidung (124).

Durch die Tatsache, daß einerseits der Hauptanteil des Blutjodes aus Jodid besteht, also aus Jod in anorganischer Form, andererseits dieses aber zum größten Teil (2,66,77,424,431,539,955,994), möglicherweise sogar vollständig (1188) an Proteine, also organisch gebunden ist, sind die Begriffe anorganisches und organisches Blutjod in der Literatur häufig vermischt. Je nachdem, zu welcher Fraktion das organisch gebundene, anorganische Jod gerechnet wird, können dabei extrem gegensätzliche Werte erscheinen.

Außerdem scheinen bei den Blutwerten gelegentlich auch Ergebnisse aus Säugetieruntersuchungen mit verwendet worden zu sein, die in keiner Weise den Verhältnissen beim Menschen entsprechen (66,431,1188).

Normalerweise überschreitet das nicht an Protein gebundene Jod im Blut nie 10 % des gesamten Blutjodes und liegt meist weit darunter (955). Neben Thyroxin kann im Blut auch stets Dijodtyrosin und Trijodthyronin nachgewiesen werden (357,673,832,922). Der größte Teil des eiweißgebundenen Serumjodes (in der angloamerikanischen Literatur meist PBI, Protein Bound Iodine bezeichnet) (5), rund 85% (475,478), sind in der Inter- α -Globulinfraktion gebunden (475,477,478,672,673). Kleine Mengen finden sich auch im β - (478) und γ (672,673,849)-Globulinbereich. In der Inter- α -Fraktion findet sich aber dabei kein Hormonjod. Die Bindungskapazität der Inter- α -Fraktion ist beschränkt (478). Wahrscheinlich zeigt ein gelegentliches Ausweichen des Blutjodes zur β - und γ -Fraktion die Erschöpfung der Jodaufnahmefähigkeit seitens der Inter- α -Fraktion an. Der Rest des proteingebundenen Blutjodes, rund 15% (478), ist an die Albumin-Fraktion verankert (478,672,673,824).

Zumeist wird angenommen, daß das Thyroxin im Blut locker an die Albuminfraktion angeheftet ist (5). Vereinzelt wird aber auch vermutet, daß das Thyroxin im Blut an gar kein Protein gebunden ist (60).

Das Blutjod zeigt einen signifikanten Altersanstieg (536,540), der in Correlation zur abnehmenden Jodidgier der Schilddrüse im Alter steht. Logischerweise bleibt daher der Gehalt des Hormonjodes im Blut unabhängig vom Alter (540).

Die Verteilung des Blutjodes innerhalb der einzelnen Serumproteinkomponenten erweist sich unabhängig vom Verhältnis des Thyroxins zum Dijodtyrosin und zum Trijodthyronin (478). Im Tierversuch zeigt sich, daß nach Thyreoidektomie der Blutjodwert absinkt. Auch beim Menschen kann nach Thyreoidektomie ein Absinken der Blutjodwerte auf 1/3 der Norm festgestellt werden (124). Bei weiblichen Tieren kann dieses Absinken jedoch erst nach zusätzlicher Entfernung der Ovarien erzielt werden. Ob dieses Ergebnis auch auf den Menschen übertragbar ist, ist noch unbestimmt.

Mit dem Blut als wesentlichstes Transportmittel kommt das Thyroxin zu seinem Wirkort. Wirkort für das Hormon ist dabei jede einzelne Körperzelle (606,646).

Thyroxin wird als solches von der Zelle aufgenommen (60). In der Zelle wird es dann abgebaut und das Jod als Jodid wieder ans Blut abgegeben (60, 276). Innerhalb der Zelle wird das Thyroxin vorwiegend von den Mitochondrien aufgenommen (548,646,859).

Die intrazelluläre Wirkungsweise des Hormones ist noch weitgehend unklar. Im einzelnen ist dabei eine mannigfache Wirkung festzustellen. Der Grundumsatz wird erhöht (5,541,777,791,849), im einzelnen sowohl der Fett- (5,1188) als auch der Eiweiß- (5,1188) und der Kohlehydrat- (5,791,1188) Umsatz. Dadurch wird die Spaltung der Eiweißstoffe beschleunigt (646). Die daraus resultierenden Spaltprodukte steigern dann ihrerseits sekundär die Verbrennung (646).

Schwer oxydable Substanzen, z.B. Cholesterin, werden als Folge der Hormonwirkung in erhöhtem Umlauf gebracht (789). Der Glucose-Verbrauch wird gesteigert (791), die Glycogenreserve vermindert (77,791,849). Es hat sich weiterhin gezeigt, daß das Thyroxin in der Zelle die Phosphorylierung günstig beeinflusst (649,651). Das Hormon läßt sich so als Stoffwechselkatalysator für den gesamten Organismus auffassen (1). Dabei werden vor allem die anaeroben Vorgänge des Stoffwechsels beschleunigt (646). Deshalb ergibt sich auch bei Sauerstoffmangel eine stoffwechselbeschleunigende Thyroxinwirkung (646).

Andererseits bringt man Thyroxin aber mit dem oxydativen Abbau in Zusammenhang und vermutet Beziehungen zwischen ihm und der Cytochromoxydase (832). Im einzelnen können noch folgende Wirkungen des Hormons nachgewiesen werden:

Aktivierung der glycogenolytischen Diastase (791).

Konzentrationsanstieg der D-Aminosäureoxydase in der Leber (541).

Anregung der Adrenalinsekretion (8,791).

Beim wachsenden Organismus ruft das Thyroxin durch seine Wirkung auch eine Beschleunigung der Wachstumsvorgänge hervor (647).

Durch eine Aufzählung einer Summe von Einzelwirkungen ist aber die gesamte Thyroxinwirkung nicht vollständig zu erklären (791,849).

Alle diese Wirkungen werden durch einen Thyroxinmangel, bzw. durch eine zu geringe Produktion durch die Schilddrüse, in das Gegenteil verkehrt. Es kommt also dabei zur Senkung des Grundumsatzes im Ganzen (541), wie auch der Einzelumsätze, zur Glycogenanlagerung, zur Abnahme der D-Aminosäureoxydase in der Leber (541), zur Verlangsamung des Wachstums (647) usw...

Das Schilddrüsenhormon zeigt sich noch in einer sehr großen Verdünnung wirksam. So kann es beispielsweise noch in einer Verdünnung von 1 : 500 000 000 die Kaulquappenmetamorphose beschleunigen (578).

Während das Dijodtyrosin keine oder nur eine minimale Thyroxinwirkung zeigt (6,124), besitzt das Trijodthyronin im Hinblick auf die Stoffwechselsteigerung und den vermehrten Sauerstoffverbrauch eine 3 - 5 mal so starke Wirkung wie das Thyroxin (358,360,826,832).

Die Latenzzeit und die Wirkungsdauer ist aber bei beiden gleich (826). Dabei besitzt das Trijodthyronin in jeder Hinsicht volle Thyroxinwirksamkeit (826,959). Oral wird das Trijodthyronin noch vollständiger resorbiert als das Thyroxin (826).

Aus all diesen Beobachtungen läßt sich der Schluß ableiten, daß das Thyroxin als das im Kreilauf zirkulierende Hormon, nicht das eigentliche Wirkprinzip in der Zelle darstellt, sondern lediglich ein Spaltprodukt, eine Vorstufe oder die prosthetische Gruppe jenes Prinzipes ist (709). Ungeklärt ist dabei noch die Frage, ob das Trijodthyronin die letzte Wirkform des Hormons darstellt (359,360,639,832). Demnach wäre das Thyroxin die Vorstufe des Trijodthyronins (360,639). Gegen diese Annahme spricht allerdings die Beobachtung, daß zwischen Thyroxin und Trijodthyronin hinsichtlich der Latenzzeit und der Wirkungsdauer keine Unterschiede bestehen (826), so daß vielfach das Trijodthyronin als letzte aktive Wirkform des Schilddrüsenhormons in der Zelle abgelehnt wird (548).

Das Thyreoglobulin hat sich im Hinblick auf seine Hormonwirkung als wirksamer erwiesen, als das Thyroxin (124). Der daraus gezogene Schluß, daß das Thyreoglobulin das eigentliche Hormon darstelle, hat sich als falsch erwiesen. Die vermehrte Hormonwirkung des in die Blutbahn gebrachten Thyreoglobulins ist damit zu erklären, daß dabei das darin enthaltene Thyroxin protrahiert freigegeben wird und deswegen nicht in dem Maße der Körper-Abwehr, insbesondere der Ausscheidung verfällt, wie äquivalente Mengen reinen Thyroxins.

Künstlich hergestellte Jodoproteine zeigen ähnlich dem Dijodtyrosin nur eine abgeschwächte Thyroxinwirkung (305,830). Diese künstlichen Jodoproteine werden in vitro durch Einwirkung von Jod in anorganischer Form auf verschiedene Eiweiße, vor allem Milch-Casein und Serum-Albumin, hergestellt (5,292,791). In ihnen ist Thyroxin und Dijodtyrosin nachweisbar (5,791), wenn das Eiweiß Tyrosin-haltig war. Künstlich hergestellte jodierte Proteine anderen Ursprungs zeigen dabei keine oder nur abgeschwächte Thyroxinwirkung. Die Synthese des Dijodtyrosin erfolgt dabei bei 37° Celsius sehr rasch, die Thyroxinsynthese bedarf mehrerer Wochen. Da die Thyroxinsynthese in der Schilddrüse bereits 30 Minuten nach Jodzufuhr erfolgt, muß die Schilddrüse zur Thyroxinsynthese einen anderen wahrscheinlich fermentativ gesteuerten Weg gehen.

Gegen das Thyroxin hat sich im Körper ein ausgesprochenes Abwehrsystem eingespielt (8), das auch gegen künstliche Jod-Eiweiß-Produkte wirkt.

Ziel dieser Abwehr ist es, Thyroxin unwirksam zu machen und dadurch eine gefährliche Überhöhung des Stoffwechsels zu vermeiden.

Ein Teil des Thyroxins wird, wie schon erwähnt, unter Ausübung seiner spezifischen Stoffwechselwirkung in der Zelle selbst abgebaut. Dabei wirkt ein Ferment oder ein Fermentsystem mit, das Dejodase genannt wird (6,391,1069,1071). Diese ist in der Lage, das Schilddrüsenhormon zu dejodieren. Auch Dijodtyrosin wird durch dieses Ferment dejodiert (391). Dabei treten als Zwischenprodukte Trijodthyronin (6) und Monojodtyrosin auf. Das Trijodthyronin wird aber durch die Dejodase oder auch durch ein anderes Ferment in Dijodtyrosin (6) und Monojodtyrosin gespalten.

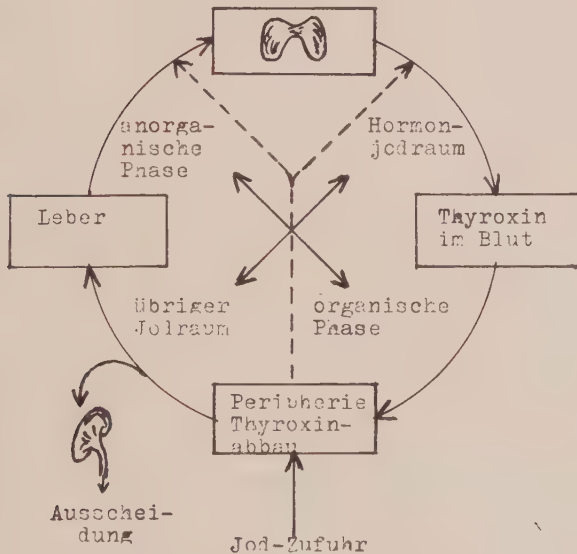
Die Dejodase läßt sich in allen Organen und Geweben nachweisen (6,7) und ist sogar in der Schilddrüse vorhanden (6). In diesem Zusammenhang wird vermutet, daß dieses Ferment die Ursache für das Vorkommen von Monojodtyrosin und Trijodthyronin in der Schilddrüse ist, daß also der Aufbau des Thyroxins ausschließlich über die Dijod-Verbindungen geht.

Die vorhergehende Umwandlung des Jodids zu elementarem Jod scheint diese Vermutung zu bestätigen.

Die Dejodase-Wirkung ist aber nicht nur im Zusammenhang mit der normalen Hormonwirkung des Thyroxins bekannt. In einigen Organen, vor allem in der Leber und im Darm, zerstört dieses Ferment das Schilddrüsenhormon, ohne daß es dabei zu dessen spezifischer Wirkung kommen würde und gibt das Jodid wieder an das Blut ab. Durch die Dejodase werden alle organischen Jodverbindungen dejodiert, nicht nur das Thyroxin. Ihre Tätigkeit wird als Hauptgrund dafür angesehen, daß das Blutjod zum Großteil in der Jodidform vorliegt.

Da also ein großer Teil des Jodes nach dem Thyroxinabbau als Jodid wieder zur Schilddrüse zurückkommt, ist es berechtigt, auch innerhalb des Körpers von einem Jodkreislauf zu sprechen, den die Abbildung 44 schematisch darstellt. Wie schon bei der Besprechung des Blutjodes erwähnt wurde, ist eine strenge Unterscheidung in anorganischen und organischen Jodraum nicht immer durchführbar. Deshalb erscheint es zweckmäßiger von einem Hormonjodraum im Gegensatz zum übrigen Jodraum zu sprechen.

Abbildung 44 : Der Jodkreislauf im Körper.
(Modifiziert nach Lit. 116, 276)



Neben der fermentativen Abwehr durch Abbau hat der Körper auch die Möglichkeit, ein Zuviel an Thyroxin als solches auszuschcheiden. Diese Ausscheidung erfolgt hauptsächlich über die Leber und die Galle, (5, 284,355,1006) aber auch durch den Darm (1006). Dort wird das Thyroxin zunächst an eine nicht näher bekannte Verbindung angelagert (Compound U in der anglo-amerikanischen Literatur (1006)) und in der Darmzelle dann wieder davon getrennt (1006). Ausgeschieden wird dann nur das reine Thyroxin, während die Anlagerungskomponente zurückgehalten wird (1006). Die Wirkung der Ausscheidung ist umso stärker, je mehr Thyroxin vorhanden ist. Im Tierversuch konnte nachgewiesen werden, daß bei Injektion von Thyroxin in unphysiologisch hohen Dosen bis zu 95 % des zugeführten Thyroxins als solches wieder ausgeschieden wurden (355). Bei kleineren Dosen dagegen werden nur 20 % oder noch weniger der zugeführten Menge als Thyroxin ausgeschieden (356). Der Rest findet sich in Form von Thyroxinabbauprodukten wieder (356).

Über die Abwehr durch fermentativen Abbau und durch Ausscheidung hinaus liegt noch eine Abwehr auf immunochemischer Basis auf dem Weg über Abwehrkörper vor (6). Die hierbei ablaufenden Abwehrvorgänge sind aber noch weitgehend unerforscht. Auf der Grundlage dieser Abwehr beruht wahrscheinlich der sogenannte Jodismus, eine Überempfindlichkeit des Körpers gegenüber Jod und jodhaltigen Produkten (249).

Die Abwehr des Körpers gegen ein Zuviel an Thyroxin arbeitet so gut, daß beispielsweise eine normale Ratte bei der Injektion vom 1mg Thyroxin in ihrem Stoffwechsel völlig unbeeinflusst bleibt (37). Bei der schilddrüsenlosen Ratte dagegen erweisen sich bereits 2 μ g Thyroxin als äußerst wirksam (37). Sie sind in der Lage, innerhalb 24 Stunden den Stoffwechsel um 20 % zu steigern (37).

Dem Menschen gelingt es durch entsprechendes Training, das Inaktivierungsvermögen des Körpers gegenüber Thyroxin zu erhöhen (7).

Als Nebenwirkung des Thyroxins tritt eine durch die erhöhte Verbrennung bedingte Wärmeentwicklung im Körper auf (89). Hier zeigt sich ein Zusammenwirken des Thyroxins mit den Thermothyrienen, weiteren Schilddrüsenhormonen, die die Wärmeregulation des Körpers überwachen und beeinflussen (5). Durch Kälte wird die Schilddrüsenhormonproduktion und damit der Grundumsatz gesteigert (89), Wärme dagegen senkt die Schilddrüsenfunktion und damit den Grundumsatz bis zu 50 % der Norm (89). Die Thermothyrine wirken dabei als humoraler Wirkstoff (89), wie die Anwendung von damit angereicherten Blutseren, sogenannter Wärmeseren, zeigt (89).

Die Bildung, Speicherung und Ausschüttung des Thyroxins steht unter dem Einfluß eines Hormons des Hypophysen-Vorderlappens, dem Thyreotropin (2,5,8,77,849,1188). Das Thyreotropin reguliert im wesentlichen die Hydrolyse des Thyreoglobins und die Abgabe des Thyroxins an den Kreislauf (1188). Aus dieser Wirkungsweise wurde vermutet, daß das Thyreotropin das aktivierende Prinzip des proteolytischen Fermentes der Thyreoglobulinhydrolyse darstelle (5). Beweise oder weitere Anhaltspunkte für diese Vermutung sind aber bisher noch nicht gefunden worden.

Der physiologische Reiz für die Abgabe des Thyreotropins seitens der Hypophyse ist das Absinken des Jodspiegels im Blut (1188). Kleine Gaben von Schilddrüsenhormon hemmen die Thyreotropinsynthese und damit die zusätzliche Ausschüttung von Thyroxin seitens der Schilddrüse (8). Bei Dauergaben wird die Produktion der Schilddrüse weitgehend eingestellt und das exogene Thyroxin tritt an die Stelle des endogenen (1188). Selbst jahrelange Medikation ergibt hier keine Dauerschäden. Sofort nach Aufhebung der exogenen Thyroxinzufuhr produziert die Schilddrüse wieder erneut Thyroxin.

In ähnlicher Weise wie das Thyroxin wirken auch andere organische Jodverbindungen, wie Dijodtyrosin und Dijodthyronin, auf die Hypophyse (1188). Die Schilddrüse schüttet auch hier kein Hormon mehr aus (1188). Da aber nunmehr das exogen zugeführte organische Jod keine oder nur eine geringe Hormonwirkung besitzt (1188), kommt es zu den Erscheinungen eines Thyroxinmangels im Körper. Dieses Verhalten der Hypophyse erklärt die sogenannte antagonistische Wirkung (5,77,601,722,1069,1162) dieser Jodverbindungen zum Thyroxin. Es liegt also kein echter Antagonismus vor. Eher wäre es berechtigt, von einer synergistischen Wirkung auf die Hypophyse zu sprechen. Nicht ganz so eindeutig sind die Zusammenhänge bei der Einwirkung von Jodid auf die Hypophyse. Anfänglich führt auch die Erhöhung des Blut-Jodides zu einer verminderten Thyreotropin-Ausschüttung (24). Man darf also ganz allgemein sagen, daß eine Vermehrung des Blutjodes eine Verringerung der Thyreotropin-Ausschüttung zur Folge hat (1188). Aus diesem Grund hört die Thyroxinfreigabe seitens der Schilddrüse auf, sobald das Serumjod eine Konzentration von $35 \mu\text{g}/100 \text{ ccm}$ überschreitet (60,1162).

Das Thyreotropin beeinflusst aber indirekt auch die Synthese des Thyroxins. Durch die Sättigung des Hormonspeichervermögens der Schilddrüse kommt es zu einer Verschiebung der chemischen Gleichgewichte und damit letzten Endes zum Stillstand der Thyroxinsynthese.

Da aber die Jodaufnahme der Schilddrüse unabhängig von der Thyroxinsynthese ist, nimmt sie weiter Jodid aus der Blutbahn auf und konzentriert es. Dabei wird aber der Jodgehalt der übrigen Organe, vor allem auch der Hypophyse, erhöht.

Bei längerdauernder, übermäßiger Jodzufuhr zeigt sich aber eine Umkehrung des Effektes. Thyreotropin wird nun vermehrt abgegeben und damit Thyroxin in erhöhtem Maße abgegeben. So kann beim Menschen durch zusätzliche kleine Jodgaben über lange Zeit eine Hyperthyreose und letztlich sogar eine Thyreotoxikose produziert werden (789,836). (Dazu sind allerdings Jahre erforderlich!). Dieser umkehrende Effekt konnte bisher nur für das anorganische Jod nachgewiesen werden. Für das organische Nichthormonjod sind die Zusammenhänge noch ungeklärt.

Dieser Umkehreffekt bei Jodid-Dauermedikation läßt sich durch eine Hypothese erklären, die allerdings noch in keiner Weise bewiesen ist. Diese Hypothese besagt, daß die Hypophyse zur Thyreotropinproduktion anorganisches Jod benötigt (836). Möglicherweise ist dabei der Grund für die bevorzugte Wirkung des anorganischen Jodes darin zu sehen, daß die Hypophyse ähnlich der Schilddrüse nur anorganisches Jod aus dem Blut aufzunehmen vermag.

Die Notwendigkeit des anorganischen Jodes für die Thyreotropinsynthese in der Hypophyse ist sehr sinnvoll, da dadurch eine vermehrte Thyreotropinbildung bei Jodmangel, der ja ebenfalls zum Thyroxinmangel führt, vermieden wird. Unter der Einwirkung einer übermäßigen Jodzufuhr wird zunächst die Thyreotropin-Ausschüttung eingestellt. Die Produktion des Hormones in der Drüse dagegen läuft weiter, wird eventuell sogar noch stimuliert, da ja nun auch die Hypophyse vermehrt Jodid aufnimmt. Das Speicherungsvermögen der Hypophyse für Thyreotropin ist aber sicher begrenzt. Wird diese Grenze nun erreicht oder überschritten, dann erfolgt eben trotz eines hohen Blutjodspiegels die Ausschüttung des reichlich vorhandenen Thyreotropins und damit kommt es zu der bereits erwähnten paradoxen Thyroxinfreigabe seitens der Schilddrüse.

Diese Hypothese erklärt auch weitgehend den bekannten Plummer-Effekt, wobei bei der Thyreotoxikose durch Zufuhr anorganischen Jodes zunächst eine günstige Wirkung, im Laufe der Therapie aber eine Verschlechterung des klinischen Bildes zu beobachten ist. In diesem Sinne ist auch der Erfolg von intravenös applizierten Jod zu verstehen bei Basedow-Coma (60), da infolge der plötzlichen Joderhöhung im Blut die Thyroxinfreigabe und eventuell sogar die Thyroxinsynthese zunächst einmal eingestellt wird.

Nach Entfernung der Hypophyse sinkt die Fähigkeit der Schilddrüse zur Jodaufnahme graduell (604,1188). Dabei bleibt eine Aktivierung der Schilddrüsentätigkeit auch bei extrem langanhaltenden Jodgeben aus. Auch dies spricht für die Möglichkeit der erwähnten Hypothese. Neben der Hypophyse wirken auch noch andere vegetative und zentralnervöse Zentren auf die Schilddrüse ein. Die völlig entnervte Schilddrüse reagiert dabei in gleicher Weise wie die normale Drüse. Nur ist jetzt die Reaktion gegenüber der Normaldrüse abgeschwächt.

Sympathicusreizung und Adrenalinausschüttung bewirken einen Abfall des Schilddrüsen-Jod-Gehaltes (412) und ein Ansteigen der Blutjodwerte, (412) was sekundär zur Einschränkung der Thyroxinfreigabe auf dem Weg über die Hypophyse führt. Daneben kann auch eine psychodramatische Beeinflussbarkeit der Schilddrüse nachgewiesen werden (731).

Die Leber als Zentralorgan des Stoffwechsels ist verständlicherweise auch ein Hauptort der Thyroxinwirkung (606). Der in der Leber nachweisbare enzymatische Thyroxindestruktor, (30,1020) der vermutlich mit dem Dejodasesystem identisch ist, (1069,1071) baut das Thyroxin auch ohne Entfaltung seiner spezifischen hormonellen Wirkung ab und arbeitet irreversibel (1020). Neben dem fermentativen Thyroxinabbau steht die Leber auch im Vordergrund der Thyroxin-Ausscheidung auf dem Weg über die Galle (284,1006).

Die Leber ist darüber hinaus in der Lage, kurzfristig organische Jodverbindungen, darunter auch Thyroxin, zu lagern (849). Das organische Leberjod wird dabei an Kupfer gebunden (423,1140). Nähere Einzelheiten hierüber sind aber noch unbekannt. Insgesamt etwa 30 % des Leberjods sind organischer Natur (388). Dabei fallen rund 20 % auf das Dijodtyrosin und rund 8 % auf Thyroxin (388). Die restlichen 2 % verteilen sich auf andere organische Jodverbindungen.

Nebenbei zeigt die Leber die Tendenz, den Blutjodgehalt zu kontrollieren (208). Das Thyroxin wird in allen Organen gefunden, ohne mit Ausnahme der Schilddrüse und in etwa der Leber (849), irgendwo gespeichert zu werden (356,560). In diesem Zusammenhang ist es auffallend, daß angeblich die höchste Jodkonzentration innerhalb des Körpers nicht in der Schilddrüse, sondern in der Nebenschilddrüse vorliegen soll (445). (Zahlenwerte hierüber sind allerdings nicht bekannt!). Es bleibt also noch abzuwarten, ob diese Angabe einen Zufallsbefund darstellt, oder ob diese Feststellung durch die enge Nachbarschaft zwischen beiden Organen bisher übersehen wurde.

Erheblich ist auch der Jodgehalt in anderen Drüsen, vor allem in den Ovarien (424). Dabei weisen Ovarien und Testes im leistungsfähigen Zustand jeweils den höchsten Jodgehalt auf. Die Ovarien, Thymus und Hypophyse besitzen etwa eine 2 - 10 mal höhere Jodkonzentration als alle anderen Organe, mit Ausnahme der Schilddrüse und eventuell der Nebenschilddrüsen.

Die Geschlechtsdrüsen Neugeborener zeigen mit durchschnittlich 688,8 $\mu\text{g}/100\text{g}$ Frischsubstanz (771) keine wesentlichen Unterschiede zu den Erwachsenenwerten. Der Anteil des Hormonjodes daran ist aber mit durchschnittlich 156,8 $\mu\text{g}/100\text{g}$ Frischsubstanz (771) sehr hoch. Die absolut größte Menge des Körperjodes enthält aber die Muskulatur, in der rund die Hälfte des gesamten Körperjodes verankert ist (60,77,591). Im Muskel findet sich dabei unter anderem auch eine leichtlösliche Jod-Eiweiß-Verbindung thyreogener Natur (77), deren chemischer Charakter und deren physiologische Bedeutung noch nicht aufgeklärt werden konnten. Gering ist im Muskel die Thyroxin-Jod-Konzentration, die mit etwa 6 $\mu\text{g}/100\text{g}$ Frischgewebe (690) noch unter der des Blutes liegt. Dieselbe Thyroxin-Jod-Konzentration läßt sich im Herzmuskel nachweisen (690), während die Leber mit etwa 8 $\mu\text{g}/100\text{g}$ Frischsubstanz (690) an den Gehalt des Blutes heranreicht.

Die Haut weist mit 10% des Gesamtkörperjodes (591) und das Knochensystem mit 6 % (591) ebenfalls noch beträchtliche Mengen des gesamten Körperjodes neben der Muskulatur auf. Neben der Leber spielt der Magen durch die hier mögliche Ausscheidung (5,61,605,606,760) eine wenn auch unbedeutende Rolle im Jodstoffwechsel.

Im Körper findet sich das Jod neben den an Eiweiß gebundenen Formen (466) auch an Fett (466), Lipoide (955) und an höherwertige Kohlehydrate (466) verankert. Einzelheiten hierüber sind aber noch unerforscht. Im Bereich des Gehirns können größere Jodmengen vor allem in der Hypophyse (198, 981), im Bereich des Tuber cinerium (981) und im Stammhirn nachgewiesen werden (836).

Kinder weisen im Liquor einen erhöhten Jodgehalt gegenüber den Erwachsenen auf (433), deren Werte im Durchschnitt bei 4 $\mu\text{g}/100$ ccm liegen (824). Bis zum 7. Lebensjahr haben die Kinder einen Liquor-Jodgehalt von 40 - 60 $\mu\text{g}/100$ ccm (433), Geschlechtsunterschiede sind dabei nicht feststellbar (433). Der Blutjod : Liquorjod - Quotient beim Erwachsenen ist mit 1,5 - 5,5 relativ konstant (433). Vermehrung und Verminderung desselben sind nur in pathologischen Fällen zu beobachten (433), ohne daß sich dabei Gesetzmäßigkeiten erkennen lassen.

Mannigfach sind die Zusammenhänge zwischen Jodstoffwechsel und den Vitaminen. Bei Thyroxinmangel und daher auch bei zu niedriger Jodzufuhr, tritt ein relativer Vitamin-A-Mangel auf. Dieser kommt dadurch zustande, daß die Karotine dabei nicht mehr in Vitamin A umgewandelt werden können (501,1188). Vitamin A selbst wird normal resorbiert und verwertet (1188).

Es darf daher von einer günstigen Einwirkung der Schilddrüse auf die Vitamin A Bildung aus den Provitaminen im Körper gesprochen werden (521). Andererseits bewirkt aber die Überfunktion der Schilddrüse ebenfalls einen relativen Vitamin A mangel, bzw. einen erhöhten Vitamin A Bedarf (563). Die Stoffwechselsteigerung durch das vermehrt gebildete Thyroxin bedingt auch eine erhöhte Vitamin A Verbrennung (1019) und damit einen erhöhten Bedarf (563, 1019). Es besteht also kein direkter Antagonismus zwischen Thyroxin und Vitamin A (1019). Vitamin A in Überdosierung ist in der Lage, die Thyroxinwirkung zu beschleunigen (71), zeigt aber dabei keinen Einfluß auf die Jodausnützung der Schilddrüse (386).

Das Vitamin B₁ ist in der Lage, den Körper in etwa vor einem Gewichtsverlust bei Überfunktion der Schilddrüse zu schützen (782). Eine Vitamin E Hypervitaminose hat unter anderem auch einen Jodmangel in der Schilddrüse zur Folge (486). Das Jod ist auch in der Lage, Fermente zu unterstützen. So kann es die Speichel- und die Pankreasamylase aktivieren (52,791,986). Im Hinblick auf die Speichelamylase besitzt es dabei die halbe Aktivierungsintensität wie das Chlor (52). Daneben kann Jod auch die saure Phosphatase aktivieren (839).

Calzium-Überschuß erzeugt ebenfalls einen relativen Jodmangel, bzw. einen erhöhten Jodbedarf (61). Die Wirkungsweise ist dabei auch hier noch ungeklärt. Von den übrigen Spurenelementen zeigt vor allem das Kupfer einen Einfluß auf den Jodstoffwechsel. Wie schon erwähnt, kann Kupfer in der Leber unter Komplexbildung Thyroxin inaktivieren (423,1140).

Das Brom zeigt eine feste Relation zum Jodgehalt. Das Verhältnis Brom : Jod beträgt rund 100 : 1 (1020). Wird Brom für längere Zeit in erhöhten Dosen zugeführt, so verringert es den Jodgehalt der Schilddrüse und senkt so den Grundumsatz (725). Dabei verdrängt es das Jod aus seinen Verbindungen (8), so daß es zur Bildung von Dibromtyrosin kommt, das als Antagonist des Thyroxins wirkt (1069). Ob das Dibromtyrosin auch bei normaler Bromzufuhr gebildet wird, ist umstritten. Auf keinen Fall liegt bei normaler Bromzufuhr eine besondere Bromwirkung auf die Schilddrüse vor (724). Die Schilddrüse zeigt dabei die Fähigkeit, Brom in kleinen Mengen kurzzeitig anzureichern (724), ohne daß dieses in den Jodstoffwechsel eingreift (724).

In ähnlicher Weise wirkt auch Fluor als Jod-Antagonist (445,874,884,886, 1069). Auch hier kann bei Überzufuhr die Verdrängung des Jodes aus seinen Verbindungen beobachtet werden (1069), so daß es zur Bildung von Difluortyrosin kommt, das dieselbe Wirkung wie das Dibromtyrosin besitzt (1069).

Solange aber das Fluor nur in physiologischen Dosen einwirkt, liegt eine Fluorwirkung auf die Schilddrüse nicht vor (884,886). Eine wesentliche Fluorwirkung scheint über die Hypophyse zu gehen (884), wozu allem Anschein nach durch Verdrängung des Jodes eine Herabsetzung der Thyreotropin-Produktion erreicht werden kann. Auf diesem Wege scheint auch der in jüngster Zeit berichtete relative Jodmangel im Verlauf der Trinkwasserfluorierung zu wirken (116). Vor allem an sich jodarme Gebiete, wie die Schweiz, werden davon betroffen (116).

Vielfältig sind auch die Zusammenhänge zwischen Jodstoffwechsel und pathologischem Geschehen im Körper. Im Vordergrund stehen hier verständlicherweise krankhafte Zustände des zentralen Jodstoffwechselorgans, der Schilddrüse. Die wesentlichste pathologische Erscheinung der Schilddrüse beruht auf einer Überfunktion des Organes und damit auf einer Hormon-Überproduktion. Dabei lassen sich prinzipiell zwei Arten von Schilddrüsen-Überfunktions-Zuständen unterscheiden.

Das Wesen der ersten Hyperfunktionsform, man bezeichnet sie allgemein als Hyperthyreose, liegt in der Schädigung der Blut-Schilddrüsen-Schranke begründet. Diese Scheidewand entspricht in etwa der Blut-Liquor-Schranke. Die analog zur Blutliquorschranke Blut-Schilddrüsen-Schranke genannte Membran befindet sich normal in einem eukolloidalen Zustand, der unter anderem auch durch nervöse Einflüsse reguliert wird. Durch Ausfall dieser zentralen Einflüsse, meist aber durch andere pathogene Reize, kommt es zu einem dyskolloidalen Zustand der Schranke. In diesem Zustand ist sie durchlässig für sämtliche Drüsenprodukte, auch für das Thyreoglobulin. Es spielt dabei keine Rolle, ob das Thyreoglobulin jodhaltig ist, oder nicht. Da auch das jodfreie Thyreoglobulin mit ausgeschieden wird, besteht für die Schilddrüse keine Möglichkeit mehr, das Thyroxin in einer Form abzulagern (849), die den Kreislauf nicht mehr erreicht. Infolge der raschen Proteinausscheidung einerseits und der dadurch erschwerten Thyroxin-Anlagerung an das Thyreoglobulin kommt es im fortgeschrittenen Zustand dieser Erkrankung schließlich überhaupt nicht mehr zu einer Protein-Anlagerung des Thyroxins (849). Da auch das Thyroxin ungehindert die Schranke passiert, wird das chemische Gleichgewicht im Sinne einer Anregung der Thyroxinsynthese verlagert. Es kommt also eher zu einer noch gesteigerten Thyroxinsynthese als zu einer Syntheseeinschränkung. Der Erfolg dieser komplexen Vorgänge ist unbeeinflusstes, schranken- und regelloses Eindringen der Drüsenprodukte durch die geschädigte Barriere ins Blut, wobei es gegenüber der Norm durch die erwähnte Störung des chemischen Gleichgewichtes zu einer zusätzlichen Überproduktion kommt (849).

Bei der Hyperthyreose handelt es sich also nicht um eine zentral regulierte Steigerung der Produktion. Die Blut-Schilddrüsen-Schranken-Schädigung, es handelt sich dabei um eine Protoplasma-Membran, kann daher durch membranabdichtende Mittel günstig beeinflusst werden, wobei Magnesium- und Calcium-Chlorid im Vordergrund stehen. Aus der Art dieser Funktionsstörung gibt sich auch die Erklärung für die Bezeichnung Joddiarrhoe (60), die sich gelegentlich dafür findet. Diese Bezeichnung ist aber nicht ganz exakt und es wäre vielleicht besser von einer Thyreoglobulin- oder einer Thyroxin-Diarrhoe der Schilddrüse zu sprechen. Durch die vermehrte Thyroxinabgabe findet sich in der hyperthyreotisch veränderten Schilddrüse im Verhältnis zur Norm ein geringerer Jodgehalt. Die Hyperthyreose-Schilddrüse enthält nur 3,7 - 12,5 - 27,3 mg Jod/100g Frischsubstanz (60,1121).

Bei der zweiten Form der Schilddrüsenüberfunktion handelt es sich um eine gestörte Zentralregulation bei an sich gesundem Drüsengewebe und einer eukolloidalen Schilddrüsen-Blut-Scheidewand. Hierbei wird durch vermehrten Anreiz vor allem seitens des Thyreotropins der Hypophyse mehr Thyroxin abgegeben und daher entsprechend dem veränderten chemischen Gleichgewicht in der Schilddrüse auch erzeugt. Das zuviel erzeugte und ausgeschüttete Thyroxin wirkt auf den Stoffwechsel wie ein Gift, so daß dieser Zustand als Thyreotoxikose bezeichnet wird, wenngleich dadurch kein wesentlicher Unterschied gegenüber der Hyperthyreose benannt wird. Nach ihrem ersten, ausführlichen Schilderer wird diese Erkrankung auch Morbus Basedow genannt. Daneben treten auch noch verschiedene, meist überholte symptomatische Bezeichnungen auf, wie Exophthalmuskropf, Glotzaugenkrankheit u.ä. . Zum Unterschied von der Hyperthyreose, die ja ebenfalls ein Zuviel an Thyroxin im Körper aufweist, findet sich für die Thyreotoxikose auch die Bezeichnung Vollbasedow.

Die gestörte Zentral-Regulation bei der Thyreotoxikose wirkt sich dabei auch auf anderen Gebieten des vegetativen Systems aus, nicht allein auf die Schilddrüsentätigkeit. Hier ist auch die Ursache für den gerade für dieses Krankheitsbild so kennzeichnenden Exophthalmus zu suchen, der also nicht als Ergebnis einer erhöhten Thyroxinwirkung angesehen werden darf. Mit großer Wahrscheinlichkeit ist das vermehrt gebildete Thyreotropin an diesem Symptom schuld. Wie schon erwähnt, wird durch anorganische Jodgaben bei der Thyreotoxikose anfänglich eine günstige Wirkung erzielt (Plummer-Effekt) durch Verhinderung der Thyreotropin-Ausschwemmung. Auch die Wirkung des anorganischen Jodes bei Basedow-Coma gehört hierher (60). Die Abbildung 45, S.292, zeigt die Anfangswirkung des Jodes bei der

Abbildung 45 : Jodgehalt der Schilddrüse,
normal und bei der Thyreotoxikose.
(Nach Lit. 124).



A = Normale Schilddrüse
B = Nicht jodbehandelte Thyreotoxikose
C = Jodbehandelte Thyreotoxikose

Jodbehandlung der Thyreotoxikose. Wie man daraus sieht, ist auch bei der unbehandelten Thyreotoxikose der Jodgehalt der Schilddrüse geringer als in der Norm (60,1121).

An dieser Stelle soll nicht verschwiegen werden, daß vielfach kein Unterschied zwischen Hyperthyreose und Thyreotoxikose gemacht wird. Wo dies doch geschieht, werden die beiden Begriffe oft willkürlich gewählt, so daß häufig der Vollbasedow als Hyperthyreose, die Dysfunktion der Blut-Schilddrüsen-Schranke als Thyreotoxikose bezeichnet werden. Der Grund für die recht willkürliche Wahl der Bezeichnung ist einmal darin zu sehen, daß beide Begriffe aus sich heraus eine Unterscheidung nicht zulassen, denn bei beiden Krankheitsformen handelt es sich um eine Überfunktion der Schilddrüse, also um eine Hyperthyreose im weiteren Sinne ebenso wie um eine Überschwemmung des Körpers mit Thyroxin, also um eine Thyreotoxikose im weiteren Sinne. Hinzu kommt, daß die Grenze zwischen beiden Erkrankungen nicht scharf gezogen werden kann. Häufig findet sich bei der Thyreotoxikose durch die langanhaltende übermäßige Thyroxinausfuhr auch eine Schädigung der Blut-Schilddrüsen-Schranke, während umgekehrt durch den erhöhten Ausstoß an Thyroxin bei der Hyperthyreose häufig auch eine Dysfunktion der zentralen Steuerung zu beobachten ist. Neben den äußerst seltenen reinen Krankheitsformen finden sich daher stets solche, die einer Thyreotoxikose mit hyperthyreotischer Komponente und solche, die einer Hyperthyreose mit thyreotoxischer Komponente entsprechen. Im Einzelfall kann dabei gar nicht mehr entschieden werden, ob es sich um eine primäre Hyperthyreose oder um eine primäre Thyreotoxikose handelt. Theoretisch ist auch das gemeinsame primäre Auftreten beider Formen vorstellbar, wenn man sich überlegt, daß sowohl die Blut-Schilddrüsen-Schranke als auch die Thyreotropinproduktion seitens der Hypophyse zentralnervösen Einflüssen unterliegen, so daß möglicherweise durch eine einzelne nervöse Dysfunktion beide gleichmäßig geschädigt werden können.

Bei beiden Erkrankungen wird durch die ständige Überproduktionsleistung, die von der Schilddrüse gefordert wird, eine Hypertrophie des Drüsengewebes hervorgerufen (849) im Sinne einer reinen Arbeitshypertrophie, die als Struma in Erscheinung tritt.

Die Wirkung auf den Körper besteht in beiden Fällen in einer gesteigerten Thyroxinabgabe, die von der normalen Körperabwehr nicht mehr abgefangen werden kann. Im Vordergrund steht dabei die Stoffwechsel- und Grundumsatzsteigerung (777,1188). Der Blutstoffwechsel und -umsatz ist dabei ebenfalls gesteigert (158), allerdings Auf- und Abbau gleichmäßig (158), so daß

seitens des Blutbildes keine pathologischen Erscheinungen zu beobachten sind. Die Glycogen-Reserven des Körpers werden vermindert (482), zuerst in der Leber, dann auch im Herz- und im Skelettmuskel (482). Die Resorption der Glucose und der Galaktose aus dem Magen-Darm-Trakt ist beschleunigt (482).

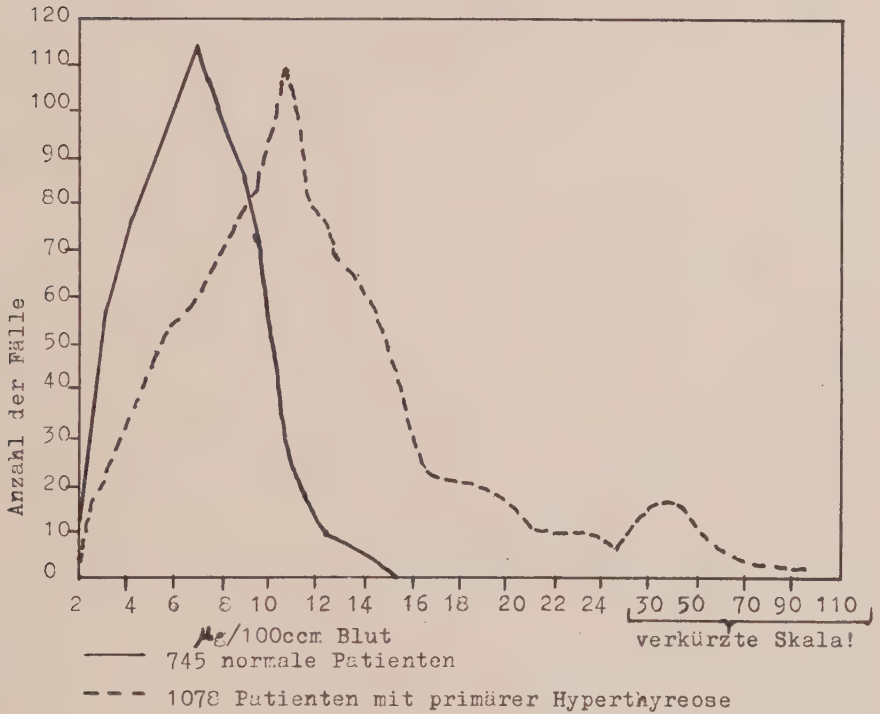
Als Zeichen einer auch jetzt noch wirksamen, wenn auch zu geringen Körperabwehr darf es gewertet werden, daß die Gesamt-Jod-Ausscheidung zunimmt (124). Verringert ist nur die Ausscheidung durch die Niere, da durch die vermehrte Thyroxinproduktion die Jodidgier der Schilddrüse und damit ihre Blut-Filter-Wirkung verstärkt ist.

Ein erhöhter Jodgehalt findet sich dabei in der Leber (198) und auch in der Muskulatur (198). Regelmäßig stellt sich bei beiden Erkrankungsformen auch eine Erhöhung des Blutjodgehaltes ein, (4,124,431,539,954,1020,1073) wie die Abbildung 46, S.195, im Falle der Hyperthyreose zeigt. Dabei ist aber vor allem im Anfangsstadium der Überfunktion die Grenze zum Normalen unscharf, so daß der Erhöhung der Blut- oder Organ-Jodwerte keine diagnostische Bedeutung zukommt (1073). In einzelnen extremen Fällen ließen sich Blutjodwerte bis zu $280 \mu\text{g}/100\text{ccm}$ Blut nachweisen (77).

Im Zusammenhang mit der Überfunktion der Schilddrüse sei erwähnt, daß auch das Carzinom der Schilddrüse Thyroxin produziert. Hierbei kommt es ebenfalls zu einer vermehrten Thyroxinsynthese im Sinne einer Überfunktion der Drüse. Dabei können alle Erscheinungen sowohl der Hyperthyreose wie auch der Thyreotoxikose auftreten (198).

Die Hypothyreose steht als Unterfunktion der Schilddrüse im Gegensatz zu den bisher besprochenen Überfunktionsformen. Durch eine zu geringe Produktion von Thyroxin kommt es zu einer verminderten Abgabe des Hormons ins Blut. Der Stoffwechsel und der Grundumsatz sind dabei entsprechend erniedrigt (1188), ebenso der Blutumsatz (158,992). Der Blutjodgehalt kann auf $2 - 7 \mu\text{g}/100\text{ccm}$ Blut vermindert sein, (4,124,431,1020,1073,1188) je nach der Stärke der Funktionseinschränkung. Das Glycogen ist nun weniger leicht mobilisierbar (482), die Glucose- und Galaktose-Resorption verlangsamt (482). Die Jodausscheidung im Urin ist gegenüber der Norm erhöht (124). Dies gilt aber nur für jene Hypothyreosen, bei denen Jod normal zugeführt wird, also kein Joddefizit im Körper vorliegt. Als schwerste Form der Unterfunktion kann es zu Wachstumsstörungen (647), zu Zwergwuchs (777) begleitet von Kretinismus (77,777,1020,1069) und zum Myxödem (77) kommen. Durch die geringe Thyroxinproduktion wird sekundär die Ausschüttung des Thyreotropins seitens der Hypophyse angeregt (60,1071).

Abbildung 46 : Blutjodwerte, normal und bei Hyperthyreose.
(Nach Lit. 124).



Dieses Hormon bewirkt nun eine vermehrte Aktivität der Schilddrüse, die sich insbesondere in einer vermehrten Thyreoglobinsynthese auswirkt. Das vermehrt produzierte Thyreoglobin bleibt aber infolge der fehlenden Hormonsynthese jodfrei und wird in die Follikel als Kolloid abgegeben. Neben der durch die vermehrte Kolloidablagerung bedingten Hyperplasie (60) kommt es aber auch noch zu einer Hypertrophie durch die seitens der Hypophyse angeregte vermehrte Tätigkeit des Organes. Infolge der Blockade der Thyroxinsynthese bleibt aber die vermehrte Aktivität der Schilddrüse sinnlos (1071). Wegen der besonderen Art dieser Schilddrüsenveränderung bezeichnet man sie auch als Kolloidkropf (849).

Therapeutisch wird die Unterfunktion der Schilddrüse erfolgreich mit Schilddrüsenhormon behandelt (978), soweit es die Thyroxin-Mangel-Symptome anlangt. Hierbei erweisen sich Thyroxin und Trijodthyronin vollkommen gleichwertig (826,959). Die Ursache für eine Unterfunktion der Schilddrüse kann einmal in einem Mangel an Jod liegen. In manchen Gegenden ist ein derartiger Jodmangel endemisch (70,388). Beim endemischen Kolloidkropf ist also der Jodmangel als Ursache oder doch wenigstens als Teilursache der Schilddrüsenunterfunktion anzusehen (70,1188). Anzutreffen ist er u.a. in den Alpen, in den Pyrenäen, im Himalaja, also in ausgesprochen jodarmen Gebieten (849). Bei Frauen ist er häufiger als bei Männern (849), wohl infolge des etwas erhöhten Jodbedarfes der Frau. Ein larvierter Jodmangel ohne manifeste äußere Erscheinungen kann dabei sehr häufig beobachtet werden (116). Hierbei kommt es dann erst unter Belastung, z.B. durch eine Gravidität, zu einer Manifestierung (116).

Eine Kropfgefahr ist gegeben, wenn die Jodzufuhr unter $1 \mu\text{g/kg}$ Körpergewicht/Tag liegt (2), beim Erwachsenen im Durchschnitt also nur $70 \mu\text{g}$ pro Tag. Bei $2 \mu\text{g/kg/Tag}$ ist ein Jodmangel bereits ausgeschlossen (2). In endemischen Kropfgebieten findet sich im Trinkwasser meist ein Jodgehalt unter $1 \mu\text{g/Liter}$, während der Gehalt in kropffreien Gegenden $1 - 20 \mu\text{g}$ pro Liter beträgt. In der Tabelle 52 wird der Zusammenhang zwischen Jodgehalt des Bodens und der Kropfhäufigkeit wiedergegeben. (297).

Wort, wo der Jodmangel die Ursache der Schilddrüsenunterfunktion ist, stellt die Zufuhr von Jod die einzige richtige Therapie dar. Sie führt überall zum Erfolg, soweit nicht schon irreversible Schädigungen aufgetreten sind.

Tabelle 52 : Häufigkeit des Kolloidkropfes und Jodgehalt des Bodens (in Neuseeland). (Nach Lit. 559).

Kropfträger	Jod-Bodengehalt
62 % der Bevölkerung	0,3 mg Jod je kg Erde
40 %	0,4 mg
19 %	3,2 mg
4 %	11,8 - 14,1 mg

Die Jodprophylaxe hat sich als sinnvolle Abwehr (1109) und als ausreichender Schutz gegenüber dem Jodmangel erwiesen. Im Vordergrund steht dabei die prophylaktische Jodierung des Speisesalzes im Verhältnis Jod:Chlor = 1:100000 (388), wodurch das sogenannte Vollsalz entsteht.

Durch regelmäßige Jodprophylaxe ist es gelungen, den endemischen Kretinismus zu einem ganz erheblichen Absinken zu bringen (610). Auch die Zahl der Kropfträger hat sich in jenen Gegenden, in denen eine Prophylaxe durchgeführt wird, erniedrigt. Als Beispiel enthält die Tabelle 53 die entsprechenden Zahlen von Kropfträgern unter den Berner Schulkindern vor und nach Einführung der Jodprophylaxe. (S. 298). Bei der Jodprophylaxe werden durchschnittlich Gaben von 80 μ g Jod pro Tag gegeben (610). Ein Jodvergiftungswahn in dieser Konzentration ist absoluter Unfug (1109). Bei der Kropfprophylaxe konnten Jodschäden bisher noch nie beobachtet werden (731), auch nicht bei übermäßigen Salzessern. Um beispielsweise bei extrem empfindlichen Personen eine Jod-Idiosynkrasie auslösen zu können, sind Dosen von 0,5 - 1 mg/Tag erforderlich (731). Selbstverständlich kann zuviel Jod ebenso wie ein Zuviel an irgendeinem anderen Stoff toxisch wirken. Die toxische Wirkung ist aber wie überall so auch hier eine Frage der Dosierung. Insbesondere kann eine Hyperthyreose oder eine Thyreotoxikose nie durch derart geringe Jodzufuhren verursacht werden. Am Rande sei erwähnt, daß auch bei Rindern durch eine prophylaktische Joddüngung des Wiesenbodens in Jodmangelgebenden eine Verbesserung des Allgemeinzustandes hervorgerufen werden kann (874). Im einzelnen ergibt sich dabei eine höhere Trächtigkeit, eine stärkere Brunft, ein höherer Milchertrag, eine verlängerte Laktation und ein vermehrter Milch-Jodgehalt (874).

Tabelle 53 : Wirkung der Jodprophylaxe bei Schulkindern
in Bern. (Nach Lit. 559).

	vor Beginn der Jodprophylaxe	nach
1.Schuljahr	35 %	10 % Kropfträger
5.Schuljahr	55 %	10 %
6.Schuljahr	79 %	10 %

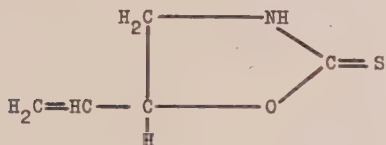
In vielen Fällen von Schilddrüsen-Unterfunktion liegt aber gar kein Jodmangel vor (60,559,836,1069). Hier handelt es sich um eine Störung der Thyroxinsynthese bei reichlicher Jodzufuhr. Eine ganze Anzahl von Stoffen sind uns heute bekannt, die in der Lage sind, diese Synthese zu verhindern. In der Abbildung 43, S.275 sind die bekanntesten an ihrem Wirkort mit eingezeichnet.

Im Vordergrund stehen hier der Thioharnstoff (60,292,527,791,840, 908,992,1071,1188) und dessen Derivate (60,731). Diese Stoffe, zu denen auch das therapeutisch bei Schilddrüsenüberfunktion angewandte Methylthiouracyl (978,992,1188) gehört, hemmen die Thyroxinsynthese gleich an drei Stellen. Einmal verhindern sie wahrscheinlich durch Hemmung des dazu erforderlichen Peroxydase-Systems die Umwandlung des Jodids in das elementare Jod (60,508). Dann verhindern sie die Jodisation des Tyrosins (60,508) und schließlich den Aufbau des Dijodtyrosins zum Thyroxin (60). Dabei wird auch das dazu erforderliche Cytochrom-Cytochromoxydase-System gehemmt (1071). In ähnlicher Weise wirken auch die Sulfonamide (298,528,731,1188), die aber vor allem die Jodisation des Tyrosins verhindern. Allylthioharnstoff (484), Amino-thiazol (791) und Thiocyanat (731,1188) unterbinden vor allem die Umwandlung des Jodids zu elementarem Jod.

Die bisher besprochenen Stoffe hemmen auch alle die in vitro Synthese von Thyroxin durch Jodierung von Casein und ähnlichen Eiweißkörpern (292,840). Allen diesen Stoffen ist die Sulfohydrylgruppe gemeinsam (791). Diese Gruppe scheint den Jodid-Oxydationsmechanismus abzusättigen, entweder direkt, oder erst nach Oxydation des Schwefels (908). Eine weitere kropferzeugende Noxe ist die sogenannte Kohlkropfnixe (41,60,484,581,661,1069). Chemisch gesehen handelt es sich bei ihr um 5-Vinyl-2-Thio-Oxazolidon (41,60,1188), mit der in Abbildung 47 (S. 299) wiedergegebenen Strukturformel.

Die Kohlkropfnixe ist in allen Kohlarten (731) nachweisbar (sämtliche Brasica-Arten (1071) wie Weißkraut, (484,1069,1071,1188) Wirsing (1071), Rot- (1071), Blumenkohl (1071), Kohlrabi (1071,1188), Rüben (731,1071), Raps (1071), Senf (1071), ferner in der Soja-Bohne (731)). Die Noxe findet sich dabei in allen Teilen der Pflanzen (1071).

Abbildung 47 : Strukturformel der Kohlkropfnixe (60).



Auch das Weizenmehl enthält eine noch nicht näher bekannte Kropfnixe (1071). Im allgemeinen befinden sich in der Nahrung im Winter mehr Kropfnixen als im Sommer (60).

Eine weitere Kropfnixe, das Urochrom, ist in der Jauche enthalten (423). Ihre Wirkung wird durch Kupfer weitgehend eingeschränkt (423). Die sogenannten Kropfbrunnen in ländlichen Gegenden sind zumeist durch Jauche und damit mit Urochrom verunreinigt (423). Hier ist eine entsprechende Trinkwasserreinigung bzw. Brunnensanierung die beste Kropfprophylaxe (423).

Die Wirkungen der einzelnen Noxen sind im allgemeinen noch nicht näher erforscht. Näheres ist hier nur über die Kohlkropfnixe bekannt. Ihr Wirkungsort ist vorwiegend die Leber (484,1071). Sie verhindert dort die Dejodasewirkung (1071), so daß kein Jodid mehr aus organischen Jodverbindungen abgespalten wird. Aber auch im übrigen Körper hemmt die Kohlkropfnixe die Dejodase, selbst in der Schilddrüse. Die Leber tritt nur durch ihren großen Dejodase-Gehalt in den Vordergrund. Unter Einfluß dieser Noxe bleibt das Jod also in seiner organischen Form. In dieser Form kann aber die Schilddrüse das Jod nicht verwerten. Die Wirkung der Kohlkropfnixe unterbleibt daher, wenn gleichzeitig zusätzliches Jod gegeben wird und zwar in Jodidform (1069,1071). Durch die Jodidzufuhr wird auch die Wirkung anderer Hemmstoffe, beispielsweise des Thioharnstoffes, in etwa aufgehoben, weil durch das größere Jodangebot die Hemmungswirkung nun nicht mehr ausreichend ist.

In diesem Zusammenhang sei auch erwähnt, daß Vitamin C (484,731,1071) und D (731,1071) in hohen Dosen (484) eine antiistruumigene Wirkung aufweisen und die Einwirkung verschiedener Kropfnosen hemmen oder doch erschweren (484,581). Dem Vitamin A kommt eine solche Rolle nicht zu (978). Vitamin C in größeren Dosen kann insbesondere die Kohlkropfnose in der Leber in ihrer Wirkung beeinträchtigen oder völlig hemmen (484).

Es sei darauf hingewiesen, daß es auch ausgesprochen antiistruumigene Nahrungsmittel gibt, wie Salat, Hafer, Karotten (1071).

Wie schon früher erwähnt wurde, kann auch durch die Fluorprophylaxe der Caries eine Jodmangelsituation geschaffen werden (116), nämlich dann, wenn die Jodzufuhr ohne Fluorprophylaxe genau dem Bedarf entspricht.

In der Ätiologie der Kolloid-Struma spielt also der Jodmangel eine bedeutende, aber nicht die einzige Rolle (60,559,836,1069,1073). Im allgemeinen sind am Zustandekommen eines Kolloidkropfes mehrere Faktoren beteiligt (61,1073).

- a) Jodmangel in Nahrung und Trinkwasser (60,124,559,836,1069,1073).
- b) Störung der Jodresorption (124) (praktisch unbedeutend).
- c) Störung der Nutzbarmachung für die Schilddrüse (124,1071) (z.B. durch Kohlkropfnose).
- d) Störung der Jodoxydation (60,908) (z.B. durch Thiocyanat).
- e) Störung der Thyroxinsynthese (60,124,908) z.B. durch Thioharnstoff).
- f) Vermehrung von Jod- oder Thyroxin-Antagonisten (z.B. bei der Fluorosis) (116,1069).
- g) Vergrößerter Bedarf (124) (z.B. durch Schwangerschaft (124, 849), Pubertät (124), ungewohnte körperliche Leistungen (60)).

Weitere kropfbegünstigende Momente sind einseitige Ernährung (731), Vitaminmangel (61,731), stark kalkhaltiges Trinkwasser (61,731), ferner Sauerstoffmangel (731) oder Kohlendioxydüberschuß (731) in der Atemluft. Vereinzelt findet sich auch die Meinung, daß die Ursachen des Kolloidkropfes rein endogener Natur seien (1050) und sein Wesen in einer Schilddrüsenfunktionsänderung zu suchen sei (1050). Diese Behauptung widerspricht aber zumindest in einer derartig ausschließlichen Form unseren heutigen Erkenntnissen. Daß psychische Momente bei der Entstehung mitwirken können, sei dabei nicht bestritten. Bis heute ist aber noch kein einziger Fall einer einwandfreien rein endogen bedingten

Hypothyreose nachgewiesen worden.

Die Jodkonzentration in der Kolloidstruma ist gegenüber der Norm regelmäßig gesenkt (1121). Je nach der Schwere des Krankheitsbildes bewegt sie sich zwischen 6 und 14 mg /100 g Frischdrüse im Durchschnitt (1121). Beim Jodmangelkropf und beim Kretin zeigt sich daneben auch ein Abfall des Körper- und des Blutjodgehaltes (4,77,124,431,1020,1073,1188). So liegen die Blutjodwerte bei Myxödem und Kretinismus um 2 μ g/100 ccm Blut (4,77). Verständlicherweise ist dabei auch die Jodausscheidung verringert. Der Kolloidkropf wird auch Präbasedow (484,1069,1071) genannt. Streng genommen läßt sich diese Bezeichnung nur auf den Jodmangel-Kropf anwenden. Kommt in die Jodmangelstruma mit ihrem vermehrten, funktionstüchtigen Schilddrüsengewebe plötzlich Jod in einer entsprechenden Überdosierung, so kann es zu einer überschießenden Thyroxinsynthese kommen (1069). Diese vermehrte Thyroxinsynthese führt zur vermehrten Ausschüttung und damit zur Überfunktion der Schilddrüse. Auf der einen Seite ist dadurch die Möglichkeit zu einer Thyreotoxikose gegeben, andererseits aber auch zu einer Hyperthyreose. Insofern ist die Bezeichnung Präbasedow nicht exakt. Des weiteren darf diese Bezeichnung nicht dahingehend ausgelegt werden, daß einer Thyreotoxikose in jedem Falle ein Kolloidkropf vorausgeht. Dies ist natürlich falsch. Ebenso falsch ist die Ansicht, daß sich eine Thyreotoxikose in eine Kolloidstruma umwandeln könne (1089). Dies ist bisher noch nie exakt nachgewiesen worden und widerspricht allen unseren bisherigen Erkenntnissen (1089).

Neben den Erkrankungen der Schilddrüse beeinflussen Erkrankungen anderer Art den Jodstoffwechsel in weitaus geringerem Maße. So findet sich in jedem Gewebe mit krankhaft gesteigerter Stoffwechseltätigkeit auch eine Jodanreicherung gegenüber der Norm (77,429). Vor allem trifft dies für entzündetes Gewebe zu (77,920). Neben Entzündungen allgemeiner Art findet sich diese Anreicherung auch bei Tuberkulose (77,198) und bei der Lues (77). Auch Tumore, insbesondere Carzinome, weisen einen gegenüber dem normalen Muttergewebe erhöhten Jodgehalt auf (77,223). Allerdings nimmt das Jodanreicherungsvermögen eines Tumors erst zu, wenn im Rahmen des krankhaften Tumorstoffwechsels regressive Verbindungen auftreten (429). Beim Vorhandensein solcher Tumoren ist auffälligerweise auch der Schilddrüsenjodgehalt gesenkt (223). Die vermehrte Jodaufnahme krankhaft veränderten Gewebes erfolgt dabei sowohl über den Magen-Darm-Kanal, als auch durch die Haut auf dem Weg über Bäder.

Die Anreicherung von Jod in entzündetem Gewebe stellt einen sinnvollen Vorgang dar. Dadurch wird auf noch nicht näher bekannte Weise die Entzündung und ihre Ursache bekämpft.

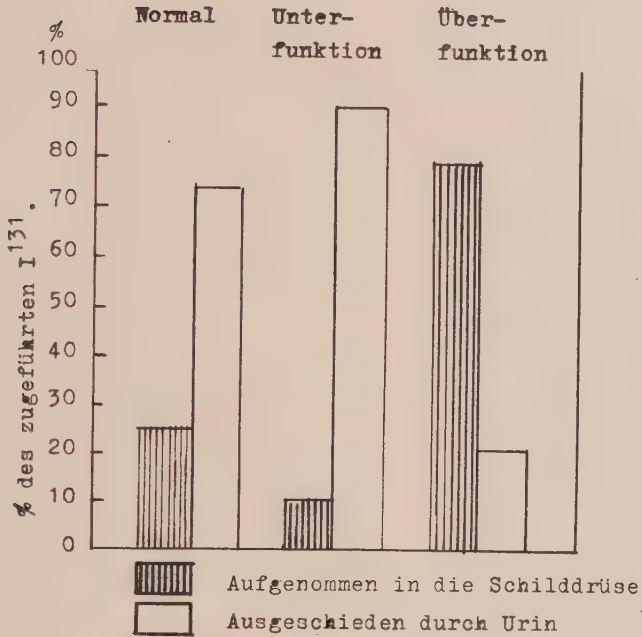
Jodreiches Gewebe neigt daher weniger zu Entzündungen als jodarmes. Am auffälligsten tritt dies in Erscheinung bei den Entzündungen der Schilddrüse. Die "kranke" und damit jodärmere Schilddrüse (bekanntlich hat die Schilddrüse auch bei der Hyperfunktion einen geringeren Jodgehalt! (60,1121)) entzündet sich wesentlich öfter als die normale Drüse.

Auch der Blutjodwert wird durch pathologische Vorgänge der verschiedensten Art beeinflusst. So findet sich eine regelmäßige Erhöhung desselben bei der Lues (1020). Bei der Eklampsie zeigt sich regelmäßig eine Vermehrung des Thyroxins und ähnlicher Jodverbindungen im Blut. Da die Leber den Blutjodwert kontrolliert, ist es leicht verständlich, daß bei allen Leber- und Galleerkrankungen übernormale Blutjodwerte gefunden werden (208). Die höchsten Werte können dabei bei chronischer Cholecystitis mit Cholelithiasis und beim Lebercarzinom nachgewiesen werden (208).

Am Rande sei noch erwähnt, daß nicht nur die neoplastisch veränderte Schilddrüse, sondern meistens auch ihre Metastasen normales Thyroxin produzieren. In diesem Zusammenhang sei bemerkt, daß die Struma ovarii ein besonders jodreiches Gewebe darstellt (690). Sie enthält im Durchschnitt 0,486 mg/100g Frischsubstanz (690), ihre Metastasen im Mittel 0,323 mg Jod/100g Frischsubstanz (690). (Diese Werte stammen allerdings nur von einem Unterraucher und sind bisher noch nicht nachgeprüft worden!).

Eine bedeutende Rolle spielt das radioaktive Jodisotop I^{131} , das sogenannte Radio-Jod, sowohl in der Therapie, als auch in der Diagnostik. Da sein Weg im Körper leicht verfolgt werden kann, gibt es Auskunft über die momentan herrschenden Verhältnisse im Jodstoffwechsel. Die Abbildung 48, S.303, zeigt das Verhalten von Radiojod unter verschiedenen Bedingungen. Je nach der Höhe der Jodausscheidung und der Schilddrüsen-speicherung läßt sich dabei eine Aussage über den Funktionszustand der Schilddrüse machen. Man nimmt dabei den normalen 48 Stundenwert der Ausscheidung als Vergleich, der im Durchschnitt 66,6% des zugeführten I^{131} beträgt (940,941). Man kann natürlich auch die 24 Stunden-Werte vergleichen, wie dies in Abbildung 48 der Fall ist. Die Zufuhr muß dabei natürlich sehr gering sein (940), um keine falschen Schlüsse zu provozieren.

Abbildung 48 : Radiojod-Test,
24 Stunden nach oraler Zufuhr von I^{131} .
(Nach Lit 406).



Bei der Thyreotoxikose und bei der Hyperthyreose sind die Ausscheidungswerte entsprechend der höheren Jodidgier der Schilddrüse erniedrigt, (940) im Mittel auf 19,2% (940). Beim Myxödem, wo eine Jodverwertung seitens der Schilddrüse praktisch nicht mehr möglich ist, steigt die Ausscheidung auf 72-91 % der zugeführten Menge (940). Erwähnt sei, daß die Mehrzahl der Adipösen einen normalen Radiojodtest zeigen (594). Daraus darf geschlossen werden, daß die Schilddrüse in der Ätiologie der Adipositas nur selten eine Rolle spielt. Therapeutisch wird Radiojod ebenfalls angewendet. Es ist ein β -Strahler, dessen größte Reichweite in Luft 180 cm, im Gewebe aber nur 0,23 cm beträgt (406). Zum Vergleich sei erwähnt, daß die γ -Strahlung im Gewebe erst nach 9 cm zu 50% absorbiert wird (406). Das Radiojod ist also in seiner Anwendung relativ gefahrlos und zeigt nur streng lokale Wirkung. Da es genau wie das Normaljod selektiv in der Schilddrüse gesammelt wird, wirkt es dort parenchymzerstörend, ohne anderswo im Körper Schaden anzurichten. Als Erfolg zeigt sich bei der Schilddrüsenüberfunktion eine Einschränkung der übermäßigen Thyroxinproduktion, bei Schilddrüsen-Tumoren eine Zerstörung des Neoplasmas. Soweit die Metastasen der Schilddrüsen-Tumoren noch ihre ursprünglichen Stoffwechselfähigkeiten beibehalten haben, reichern auch sie I^{131} an (389,406,1188). Neben der therapeutischen Wirkung hat dieses Verhalten auch großen diagnostischen Wert, da mit Hilfe des Radiojodes so die Metastasen sehr frühzeitig erkannt werden können.

Durch die hohe Ausscheidungsquote, die bei den dabei erforderlichen Dosen rund 80% beträgt (389), wird ein Großteil wieder eliminiert. Der Rest verteilt sich im Körper. 17% finden sich schließlich in der Schilddrüse (389), also rund 80% des im Körper verbliebenen Radiojodes (389). Als nächstes Organ enthält die Leber etwa 2% des im Körper verbliebenen Radiojodes (389). Die Dosierung läßt sich also ohne weiteres so wählen, daß eine Gefahr für die übrigen Organe ausgeschlossen ist.

Kobalt: Co, OZ 27;

Kobalt ist in der Erdoberfläche in einer Konzentration von rund 0,002 % vorhanden (466,1188). Der menschliche Körper enthält es in einer etwas geringeren Konzentration, im Durchschnitt 0,00075%. Die Tabelle 54 und die Abbildung 49 (S.306) geben die Verteilung des Elementes auf die einzelnen Organe und Körperflüssigkeiten wieder.

Tabelle 54: Kobaltgehalt des Körpers, der Organe und Körperflüssigkeiten (32,198,431,478,591,718,935,1044,1090,1094,1095,1126,1127,1130,1140,1188).

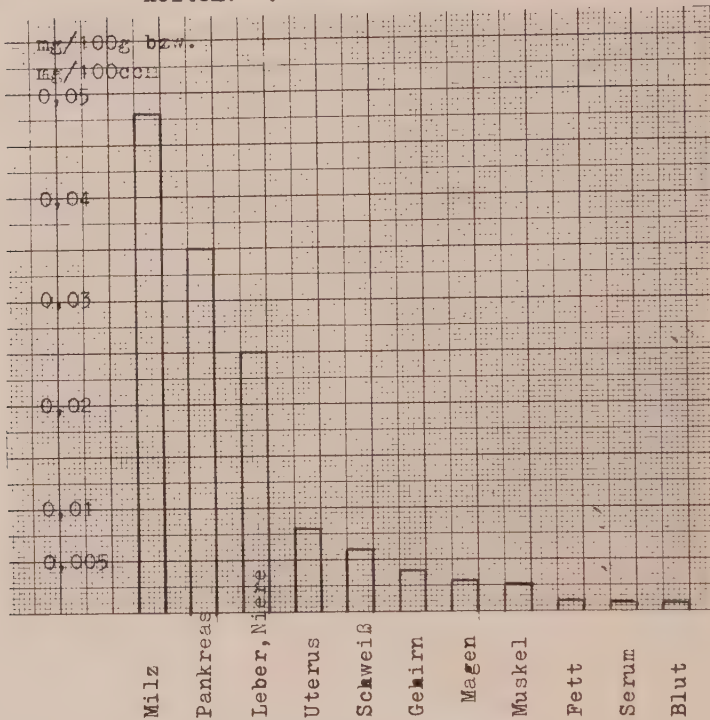
Körper	0,00001 - 0,00075 - 0,001	%
Körper	0,008 - 0,5 - 0,7	g
Milz	0,047 - 0,048 - 0,05	mg/100g Frischsub-
Pankreas	0,035	stanz
Leber	0,025	
Niere	0,025	
Uterus	0,008	
Gehirn	0,004	
Magen	0,003	
Skelettmuskel	0,0025 - 0,0026 - 0,003	
Fettgewebe	0,001	
Schweiß	0,006	mg/100ccm
Serum	0,00017 - 0,00088 - 0,00148	
Blut	0,0005 - 0,00075 - 0,001	

---.---.---.---.---

Kobalt kann ferner qualitativ nachgewiesen werden in Darm, Haut (558), Knochen (379), Lunge, Galle (524), Muttermilch (407,1173), Nebenniere (874), Geschlechtsdrüsen (445), Schilddrüse (874), Thymus (466,832,874,1095), ferner in Kot und Urin.

Die Aufnahme des Kobalts erfolgt vorwiegend mit der Nahrung. Im Mittel enthält die tägliche Nahrung 0,1 mg Kobalt (1095). Davon wird nur ein Teil resorbiert. Die Resorption erfolgt dabei sehr langsam (1090). Ähnlich wie beim Eisen kann nur das zweiwertige Kobalt resorbiert werden (921,1095). Der Bedarf des Menschen liegt weit unter der Zufuhr (388,1120) und wird auf 0,01 - 0,6 mg pro Tag für den Erwachsenen geschätzt (1140).

Abbildung 49: Kobaltgehalt der Organe und der Körperflüssigkeiten.¹⁾



Die Ausscheidung des einmal resorbierten Kobalts erfolgt zum größten Teil durch den Urin (84,388,428,524,874,1090,1094,1095, 1110,1120,1179). Da aber ein Großteil des in der Nahrung enthaltenen Kobalts gar nicht resorbiert wird, ist die mit dem Kot abgegebene Menge insgesamt größer als das mit dem Urin ausgeschiedene Quantum (874,921,1090). In der Tabelle 55 sind die Ausscheidungswerte zusammengestellt. (S. 307).

Anmerkung 1): Die für den Körper-Kobalt-Gehalt in der Literatur angegebenen Werte liegen offensichtlich zu hoch, wie der Vergleich der Werte in der Tabelle 54 zeigt. Aus diesem Grund werden sie in der Abbildung 49 nicht berücksichtigt.

Tabelle 55: Kobaltausscheidung (Durchschnittswerte).(591).

Urin	0,03	mg/Tag
Kot	0,15	mg/Tag

-.--.--.-.-

Neben der Ausscheidung durch den Urin und durch den Darm (77,1090,1095) findet sich auch eine geringe Ausscheidung durch die Galle (188,524,1090,1095). Daneben verdient die nicht geringe Konzentration des Kobalts im Schweiß (718) und die dadurch bedingte Ausfuhr eine Beachtung. Bei der Frau spielt der Verlust durch das Menstrualblut, durch die Schwangerschaft und durch die Laktation eine untergeordnete Rolle.

Im übrigen kann ein Geschlechtsunterschied beim Kobaltstoffwechsel nicht festgestellt werden; auch altersbedingte Unterschiede konnten bisher nicht aufgezeigt werden.

Der Körper ist nicht in der Lage, Kobalt in größeren Mengen zu stapeln (428,874). Eine geringgradige Speicherung läßt sich in der Leber (935,1126,1140,1179), im hämatopoetischen Apparat (84,1126), in den Nieren (84) und den Nebennieren (84) feststellen. Praktisch spielt dies aber keine Rolle, da ja die Zufuhr stets erheblich über dem Bedarf liegt und Kobalt-Resorptionsstörungen beim Menschen bisher unbekannt sind.

Innerhalb der Körperzellen wird Kobalt sowohl im Cytoplasma, als auch in den Zellkernen gefunden. Jedoch beträgt die Kobalt-Konzentration in den Kernen stets weniger als die Hälfte der Cytoplasma-Konzentration. Im Gehirn läßt sich eine relativ zu den übrigen Gehirnteilen zu verstehende Kobaltanreicherung im Corpus caudatum finden (874).

Im Blut, bzw. im Serum ist das Kobalt als Transportform im Körper (478) vor allem an Albumin verankert (478). Geringgradige Kobaltmengen finden sich auch innerhalb der α - und β -Globulinfraktionen (478). Dabei können große individuelle Schwankungen nachgewiesen werden (478). Eine begrenzte Bindungskapazität des Serums für Kobalt, ähnlich etwa der für Eisen, kann nicht gefunden werden (478).

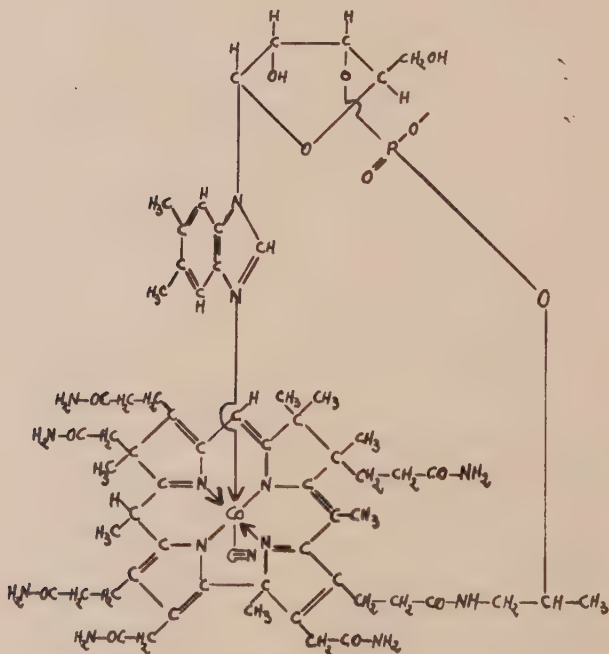
Der größere Teil des im Körper nachweisbaren Kobalts liegt in der zweiwertigen Form vor (1095). Ein ausgesprochener Ko-

baltmangelzustand ist beim Menschen bisher noch nie gefunden worden (206,1127).

Die schon seit langer Zeit behauptete Lebensnotwendigkeit des Kobalts für den menschlichen Organismus (249,302,466,610, 832,1090,1140) konnte in jüngster Zeit nachgewiesen werden. Kobalt ist ein wesentlicher Bestandteil des Vitamin B₁₂ (32, 82,152,155,158,172,254,257,265,335,395,399,409,428,466,478, 563,591,791,873,874,877,931,945,1024,1044,1093,1122,1140,1186), das ein zentrales Kobaltatom besitzt (77,338,1044,1127,1129, 1140) und dessen Bau an das Hämoglobin erinnert. Die Abbildung 50 zeigt die Strukturformel des Vitamins.

Abbildung 50: Strukturformel des Vitamins B₁₂.

(Nach Lit. 155,409,1024,1186,384,1188).



Zur angegebenen Strukturformel muß allerdings bemerkt werden, daß die endgültige Anordnung der Außengruppen noch nicht sicher feststeht. Die oben wiedergegebene Form ergibt eine Bruttoformel von $C_{62}H_{81}N_{14}O_{14}PCo$ (155,335,364,832,877,1024,1188). Das Molekulargewicht beträgt dabei 1336 (82,591,791,877,1044,1140,1188). Das zentrale Kobaltatom ist dreiwertig (128,129). Gemäß seiner Struktur kann man das Vitamin B_{12} als kobalthaltiges Chelat ansprechen (1044).

Das Vitamin B_{12} ist in allen tierischen Geweben zu finden (1188). Es wird aber nur von Mikroorganismen (105,155,1188), hauptsächlich von niederen Pilzen, synthetisiert (472,634,1188). Auch die Darmflora ist zu dieser Synthese in der Lage (338,396,563,634,1093,1188). So kommt es, daß tierische Exkremente und auch der menschliche Kot besonders B_{12} -reich sind. In höheren Pflanzen kommt B_{12} nicht oder nur in wirkungslos kleinen Mengen vor (1188).

Im menschlichen Darm synthetisieren B_{12} unter anderem *Escherichia coli* (338,1093) und *Aerobacter aerogenes* (1093). Beim Menschen spielt sich diese Synthese vorwiegend im Dickdarm ab (396,1093). Die normale Darmflora bildet dabei täglich ca. $5 \mu g$ B_{12} oder noch mehr (338,1093).

Die perniciöse Anämie stellt eine besondere Form der B_{12} -Hypovitaminose dar (335). Bei ihr ist aber die Dickdarmsynthese ebenfalls in normaler Höhe nachweisbar (338,396,634). Dadurch und auch durch experimentelle Untersuchungen (1188) konnte erwiesen werden, daß die B_{12} -Synthese im menschlichen Darm für die Pathogenese dieser Erkrankung bedeutungslos ist. Der Wirt kann das von der Darmflora gebildete B_{12} nicht oder doch nur in praktisch unbedeutenden Mengen aufnehmen (396,1093).

Ungeklärt ist noch die Frage, ob B_{12} andererseits von der Darmflora auch abgebaut wird (300,338). Es hat den Anschein, als ob die normale Darmflora keine Mikroorganismen enthält, die dazu in der Lage wären (75). Indessen ist die Zahl derjenigen Bakterien im Darm nicht gering, die B_{12} adsorptiv festhalten (338). Darüber hinaus scheinen vor allem in intestinalen Blindsäcken noch zusätzliche, bisher nicht näher bekannte B_{12} -Hemmstoffe gebildet zu werden (338).

Im Jahre 1948 wurde das Vitamin B_{12} erstmals entdeckt. Seit-

her konnten nun mehrere dem ursprünglichen Vitamin sehr ähnliche Stoffe in der Natur gefunden werden (99), die man als B_{12} -Faktoren bezeichnet (155). Die verschiedenen Bezeichnungen für die einzelnen Faktoren bringen eine Verwirrung mit sich (155), da sie zum Teil untereinander identisch sind (155), oder häufig nur Mischungen von anderen Faktoren darstellen (155). Die Tabelle 56 (S.311f) versucht einen Überblick zu geben über die verschiedenen in der Literatur verwendeten Bezeichnungen, sowie über ihre Definition, soweit dies möglich ist. Einige der B_{12} -Faktoren besitzen beim Menschen keine B_{12} -Vitaminwirkung mehr.

Da die in der Natur vorkommenden B_{12} -Mengen meist sehr gering sind, stößt der chemische Nachweis oft auf große Schwierigkeiten. Um diese zu umgehen, entwickelte man biologische Testverfahren. Als deren Grundlage wurde die Tatsache verwertet, daß verschiedene Mikroorganismen B_{12} zu ihrem Wachstum unbedingt bedürfen. Auf dieser Grundlage wurde der Euglena- und der Leichmanii-Test entwickelt (408). Letzterer erwies sich aber als unzuverlässig (408, 1188), da bei ihm auch andere Cobalamine als das eigentliche Vitamin B_{12} ansprechen, die beim Menschen keine B_{12} -Wirkung aufweisen.

Die verschiedenen B_{12} -Formen unterscheiden sich einmal in der Struktur des Nucleotid-Anteils, dann auch durch die ein- oder zweiwertige Gruppe, die an das zentrale Kobaltatom anknüpft (338). Die Mehrzahl der dadurch erzielten B_{12} -varianten wurden durch Reagentien-Einwirkung hergestellt und konnten in der Natur bisher nur vereinzelt nachgewiesen werden. Hinzu kommt, daß es gelingt, durch Änderung einer oder mehrerer Außengruppen neue Varianten zu konstruieren (288), die die Cobalamin- und die Nucleotidkomponente mit den bisherigen Formen gemeinsam haben. Die eigentlichen B_{12} -Faktoren (Faktor A, B, usw.) wurden zumeist aus Tierexkrementen isoliert und tragen daher auch die Bezeichnung Kotfraktion A, B, usw..

Noch unübersichtlicher wird ein Überblick dadurch, daß sämtliche B_{12} -Varianten Cobalochrome bilden können. Dies sind als B_{12} -Konjugaten bezeichnete Verbindungen (338) der Cobalamine mit Proteinen, Peptiden oder ähnlichen Substanzen (121, 338).

Tabelle 56: Übersicht über die Vitamin B₁₂ Faktoren.
(154,155,338,395,408,409,949,1093,1188).

Bezeichnung	Cobalamingruppe	Nucleotidanteil	HP-Faktor	Bemerkungen
B ₁₂	Cyano- α -CA	5,6-Dimethylbenzimidazol	1	Normal B ₁₂
B _{12a}	Hydroxo- α -CA	5,6-Dimethylbenzimidazol	1/6-1/2	
B _{12b}	Aquo- α -CA	5,6-Dimethylbenzimidazol	1	
B _{12c}	Nitroso- α -CA od. Nitrito- α -CA	5,6-Dimethylbenzimidazol	1	Handels- übl. B ₁₂
B _{12d}	identisch mit B _{12a} oder mit B _{12b} Gemisch beider		oder ein 1	
B _{12f}	Faktor A + Pseudo-B ₁₂		0	
B _{12m}	Faktor A (+wenig Faktor B + eventuell wenig Faktor C)		(+)	
B _{12r}	reines CA Ätio-CA	5,6-Dimethylbenzimidazol	+	1948 entdeckt. B ₁₂
Pseudo-B ₁₂	?	Adenin	0	
Pseudo-B _{12b}	?	?	0	
Faktor A	Cyano- β -CA	2-Methyladenin	0	
Faktor B	?	Ohne Nucleotidkomponente	0	
Faktor C	?	?		
Faktor D	?	?		
Faktor E	?	?		
Faktor F	?	?		
Faktor G	?	Hypoxanthin		
Faktor H	?	2-Methylhypoxanthin		
Faktor I	?	?		
Faktor WR	Faktor A + Pseudo-B ₁₂ + B ₁₂		(+)	
Faktor V	?	?		
Faktor Ia	?	?		
Faktor III	?	?		

Tabelle 56: (Fortsetzung)

Bezeichnung	Cobalamingruppe	Nucleotidanteil	HP-Faktor	Bemerkungen
ohne	Sulfato-CA	?		
ohne	Sulfito-CA	?	+	
ohne	Dicyano-CA	?	++	
ohne	Thiocyanato-CA	?	1	
ohne	Chloro-CA	?		
ohne	Jodo-CA	?		
ohne	Amino-CA	?		
ohne	Histidino-CA	?		
ohne	Cyanothiocyanato-CA	?		
ohne	Dithiocyanato-CA	?		

Erklärung zur Tabelle 56:

CA = Cobalamin

HP-Faktor: Hämatopoese-Faktor. Der Hämatopoese-Faktor, d.h. die hämatopoetische Wirkung des Normal-B₁₂ wird gleich 1 gesetzt. Wie man sieht, weisen viele Cobalamine gar keine Vitamin B₁₂-Wirkung auf die Hämatopoese auf.

Bemerkt sei noch, daß gelegentlich auch das Ätiocobalamin, also das B_{12r}, nur als B₁₂ bezeichnet wird.

---.---.---.---

Im Körper kann das Vitamin B₁₂ in allen bisher untersuchten Organen und Körperflüssigkeiten nachgewiesen werden (155). Den Gehalt gibt die Tabelle 57 (S.313) wieder. Die Konzentration ist dabei so gering, daß als Größenordnung das Millimikrogramm (Milligramm) angewandt werden muß. Vitamin B₁₂ kann ferner qualitativ nachgewiesen werden in Herz (198), Niere (155,563,875,935), Pankreas (155,198,563), Skelettmuskel (198,875), Thymus (198) und im Kot (409,439).

Im Serum ist das Vitamin zum Teil frei, zum größeren Teil aber an Eiweißkörper gebunden (155,336,338), die entweder zu den Albuminen oder zur α -Globulinfraktion gehören (155). Die Konzentration des freien Vitamins im Serum beträgt nur 0,1-6,2-18,5 μg pro 100ccm (336,407,408,409). Der proteingebundene Anteil

Tabelle 57: Vitamin B₁₂-Gehalt in Organen und Körperflüssigkeiten (155,394,407,408,409,787).

Leber	200 - 250 - 300 $\mu\text{g}/\text{Organ}$
Leber	28000 m $\mu\text{g}/100\text{g}$ Frischsubstanz
Serum	6,2 - 59,5 - 280 m $\mu\text{g}/100\text{ccm}$
Blut	5 - 58,25- 140
Colostrum	10 - 25 - 40
Urin	4 - 15 - 25
Erythrocyten	3
Muttermilch	0,005-0,5 - 1
Urin	(0) - 173,3 - 500 m $\mu\text{g}/\text{Tag!}$

-.--.-.-.-.-.

im Blut (Serumwerte hierzu sind noch nicht bekannt) beträgt 20,8-39,2-57,6 m $\mu\text{g}/100\text{ccm}$ (155,336). In der Leber liegt das Vitamin hauptsächlich als lose gebundener Proteinkomplex vor (787). Intrazellulär ist es vor allen an und in den Mitochondrien konzentriert (987).

Während der Gravidität (155,407,408), der Laktation (155,408) und im Puerperium (407) sowie bei einzelnen neurologischen Erkrankungen (408) findet sich regelmäßig eine leichte B₁₂-Hypovitaminose, die ihren Ausdruck in einem erniedrigten Serumspegel findet (408), ohne daß sonstige Symptome auftreten würden (408). Während der Gravidität, des Puerperiums und der Laktion ist der Vitamin B₁₂-Serumspegel erniedrigt auf 0,36 - 17 - 31 m $\mu\text{g}/100\text{ccm}$ (407,408,409). Die Ursache für die Hypovitaminose liegt dabei wohl in dem zeitlich erhöhten Verbrauch (155,407). Das Vitamin geht auch diaplacentar auf dem Fet über. Im Blut lassen sich normale Schwankungen bis zu 500% der Norm nachweisen (155), ohne daß Ursachen dafür bekannt wären.

Ausgeschieden wird das Vitamin außer im Urin (393,408,409) auch durch den Speichel, die Muttermilch (407,409) (insbesondere durch das Colostrum (407,409)) und auch durch den Darm (409). Der Hauptteil des Kot-B₁₂-gehaltes ist aber zweifellos entweder nicht resorbiertes Nahrungs-B₁₂, oder durch die Darmflora synthetisiertes B₁₂.

Der Vitamin B₁₂-Bedarf des Menschen ist recht verschieden.

Während der Schwangerschaft und der Laktation besteht ein temporär erhöhter Bedarf (155,407), Resorptionsstörungen sind dabei nur selten zu beobachten (407).

Der hohe Lebergehalt an B_{12} mit 300 μg stellt für den Erwachsenen einen Vorrat für rund 300 Tage dar (335). Die Leber besitzt also die Fähigkeit, das Vitamin in bestimmten Umfange zu lagern (335). Aus diesem Grund kann sich bei gefüllten Leber-Depots ein geringer B_{12} -Gehalt der Nahrung erst nach längerer Zeit bemerkbar machen. Andererseits ist dieses Depot der Grund, weswegen in der Literatur die angegebenen Bedarfsmengen oft weit differieren. Die angeführten Werte liegen dabei bei oraler Aufnahme zwischen 0,1-8,2-15 $\mu\text{g}/\text{Tag}$ für den Erwachsenen (338,407,1044,1093). Bei parenteraler Zufuhr werden jeweils 1-3-5 $\mu\text{g}/\text{Tag}$ als ausreichend gefunden (338,1093). Für die Zeit der Gravidität wird ein oraler Bedarf von 5-7,5-10 $\mu\text{g}/\text{Tag}$ angegeben (407).

Die Werte für den Normalbedarf dürften wohl zu hoch sein, da schon 1 $\mu\text{g}/\text{Tag}$ bei parenteraler Zufuhr in der Lage ist, die perniciöse Anämie auszuheilen (1188). Das bedeutet, daß diese Menge nicht nur den laufenden Bedarf deckt, sondern darüber hinaus ein Defizit aufzufüllen vermag. Eine Normalisierung des Blutbildes konnte dabei je nach Schwere der Erkrankung mit insgesamt 15-140 μg erreicht werden (158).

Was den oralen Tagesbedarf anbelangt, so hängt seine verschiedene Beurteilung auch damit zusammen, daß die Resorption des Vitamin B_{12} von einer Anzahl von Faktoren beeinflusst wird, die noch mehr oder weniger im Dunkeln liegen (409).

Nach wie vor gilt die Theorie von Castle (338,409,635). Dem Vitamin B_{12} kommt dabei die Rolle des extrinsic Factors zu (105,195,326,338,591,635,791,873,945,1188). Es soll nicht verschwiegen werden, daß vereinzelt das Vitamin B_{12} als extrinsic Factor auch abgelehnt wird, weil es angeblich die notwendigen Voraussetzungen nicht erfülle (550). Bei näherer Betrachtung derartiger Behauptungen zeigt es sich dann stets, daß die Ursache hierfür darin zu suchen ist, daß das Wesen und die Rolle des intrinsic Factors noch weitgehend ungeklärt sind (155,158,326,409).

B_{12} ist auch ohne intrinsic Factor oder einem ähnlich wirken-

den Stoff in geringer Menge vom Magen-Darm-Kanal resorbiert (300); allerdings reicht diese Menge nicht für den normalen Bedarf aus. Dabei erweist sich die derart resorbierte Menge umso größer, je weniger B_{12} -absorbierende, -verbrauchende oder -zerstörende Bakterien im Magen-Darm-Kanal vorhanden sind (300).

Zur Förderung der Resorption einerseits und zum Schutz vor derartigen Bakterien und anderen B_{12} -Destruktoren andererseits, wird das B_{12} an einen spezifischen Stoff gebunden, dem intrinsic Factor (121). Die verschiedensten Vermutungen hinsichtlich der Natur dieses Stoffes sind bisher schon aufgetaucht. Mit großer Wahrscheinlichkeit handelt es sich dabei um einen Eiweißkörper (121) und zwar um ein Mucopolypeptid (155). Jedenfalls ist die Intrinsic-Factor-Aktivität des menschlichen Magensaftes an die Drüsen-Mucoprotein-Fraktion des Magensaftes gebunden (155,326,327,330,409,1093). Der intrinsic Factor wird von der Magenschleimhaut, beim Menschen vorwiegend im Fundus-anteil (155) und geringgradig auch von den oberen Dünndarmschnitten (158,335,587) gebildet. Ein Versiegen seiner Produktion führt zur weitgehenden Behinderung, bzw. zur völligen Verhinderung der Resorption des Vitamin B_{12} . Daher zeigt oral gegebenes B_{12} zusammen mit Mucoprotein auch beim Perniciosa-Kranken volle Vitamin-Wirksamkeit (338,1188). Im Magensaft von Perniciosa-Kranken fehlt dieser Factor immer (155,472). Hier muß davor gewarnt werden, die Verhältnisse vom Tier auf den Menschen zu übertragen. Bei vielen Tieren, z.B. beim Schwein, liegt die Hauptaktivität zur Erzeugung des Intrinsic-Factor-Prinzips im Pylorusanteil des Magens (155,588). Aus diesen Beobachtungen rührt nämlich die Behauptung her, daß auch beim Menschen das Intrinsic-Factor-Prinzip ein Produkt der Pylorusdrüsen sei (1075).

Das Drüsen-Mucoprotein ist also beim Menschen ein Sekretionsprodukt der Mucosazellen des Magens (327), im wesentlichen des Magenfundus, wenn man von der minimalen Produktion durch den oberen Dünndarm absieht. Seine Funktion ist noch weitgehend ungeklärt (327). Insbesondere steht noch nicht fest, ob es den intrinsic Factor selbst darstellt, oder ob es nur das Trägerprotein dieses Factors ist (326,338,409).

Die Existenz des Drüsen-Mucoproteins schließt aber das Vorhandensein anderer B_{12} -resorptionsfördernder Faktoren nicht aus. Während das Drüsen-Mucoprotein bei sämtlichen bisher beobachteten Fällen von perniziöser Anämie fehlte, ist es bei anderen makrocytären Anämieformen vorhanden. Hier zeigt auch das oral gegebene B_{12} eine unmittelbare und sofortige Heilwirkung, ohne daß die für die Perniciosa erforderlichen hohen Dosen angewendet werden müßten. Auffallend häufig finden sich bei der Perniciosa auch Drüsen-Atrophien im Magen. Gelegentlich findet sich für das Drüsen-Mucoprotein auch die Bezeichnung Hämopoietin (335). Innerhalb des Magens ist es hauptsächlich im gelösten Magenschleim enthalten (338).

Das Vitamin B_{12} zeigt ganz allgemein die Neigung, sich an Proteine anzulagern (121,338). Deshalb ist es durchaus im Bereich der Möglichkeit, daß auch noch andere Proteine in ähnlicher Weise wirken können wie das Drüsen-Mucoprotein (338).

Ein weiteres Protein, das bei der Perniciosa im Magen stets fehlt, ist das Apoerythein (81,1188). Dieses Protein wird sowohl von der Magenschleimhaut, als auch von den Speicheldrüsen produziert. Im Speichel ist dabei dieses Protein auch beim Perniciosa-Kranken vorhanden (81).

Das Molekulargewicht des Apoerytheins beträgt rund 500000 (409). Das Protein ist in der Lage, B_{12} locker zu binden. Es wird durch die Anlagerung von B_{12} zu Erythein (81,335,1093). In einem Liter normalen Magensaft sind ca. 0,5mg Apoerythein enthalten (409). Diese binden maximal 16,7 μg B_{12} (409). Im Erythein ist das B_{12} einmal resistent gegenüber der normalen Verdauung (81), dann ist das Vitamin in dieser Form von Bakterien nicht angreifbar (155,335,338,1188). Im Magensaft der Perniciosa-Kranken scheint ein Prinzip vorhanden zu sein, das dieses Protein, das auf dem Weg über den Speichel in den Magen kommt, unwirksam macht (81). Dieses Apoerythein-hemmende Prinzip ist seinerseits aber unwirksam bei der Anwesenheit von freier Salzsäure (81).

Vereinzelt wird das Erythein, also eine B_{12} -Konjugate, als eigentlicher extrinsic Factor angesehen. Auf keinem Fall ist aber das Apoerythein dem intrinsic Factor gleichzusetzen (409).

Als weiterer B_{12} -resorptionsfördernder Stoff ist die Amino-polypeptidase bekanntgeworden (18). Ihre Wirkung scheint darauf zu beruhen, daß sie durch Eiweißspaltung Eiweißbruchstücke zur Verfügung stellt, die geeignet sind, freies B_{12} zu binden und dadurch schädlichen Einflüssen zu entziehen. Möglicherweise besteht aber die resorptionsfördernde Wirkung dieses Fermentes auch im Abbau des Apoerythrin-hemmenden Prinzips. Jedenfalls stellt auch dieses Ferment nicht den intrinsic Factor dar (155).

Des weiteren begünstigt die Magen-Salzsäure die B_{12} -Resorption, einmal durch die schon erwähnte Hemmung des Antiapocerythrin-Prinzips (81), dann durch Vernichtung schädlicher Bakterien (338). Hier sei erwähnt, daß bei Perniciosa-Kranken zum Teil im Magen Enterococcen gefunden werden konnten, die B_{12} abbauen (338).

Ein weiteres Ferment, B_{12} -Konjugase genannt (563), katalysiert den Übergang der B_{12} -Nahrungsform in das Erythrin, wirkt sich also ebenfalls resorptionsfördernd aus (563). Auch dieses Ferment stellt ebensowenig, wie das Lysozym, an das man lange Zeit dachte, den intrinsic Factor dar (155). Auch das Lysozym zeigt nämlich eine noch nicht näher erforschte resorptionsfördernde Wirkung auf die B_{12} -Aufnahme.

Ebenfalls nicht näher bekannt ist die Art, in der die Folsäure die Resorption von B_{12} fördert (82,83,155,327,574). Auch dieser Wirkstoff ist keineswegs der intrinsic Factor (155). Eine Kombination von Vitamin B_{12} mit Folsäure bei oraler Zufuhr erlaubt aber unterschwellige Dosen (155,1188). Wahrscheinlich hängt diese Tatsache auch mit der Wirkung von B_{12} und von Folsäure im Körper zusammen, die eng miteinander verwandt sind (82,1188).

Die typische Wirkung des Vitamin B_{12} besteht in der katalytischen Überführung des Thymins in das Thymindesoxyribosid, das Thymidin (82,158,635,874,1044,1129). Wahrscheinlich wirkt das Vitamin dabei als prosthetische Gruppe eines Fermentes (105, 635). Es greift also in den Nucleoproteid-Stoffwechsel ein. Ganz allgemein läßt sich also sagen, daß Vitamin B_{12} zur normalen Nucleotidsynthese unerlässlich ist (335,563,635,920,1129, 1140). Das Thymidin ist dabei für alle Zellen des Körpers er-

forderlich, da nur in seiner Gegenwart Eiweißbildung (158) und damit Wachstum möglich ist (158). Die Thymonucleinsäure ist dabei an den Kern gebunden (158) und zwar an die getragenden Chromosomen (158).

Auch die Folsäure greift als prosthetische Gruppe eines Fermentes in den Nucleoprotein-Stoffwechsel ein (82,635). Sie katalysiert die Thyminsynthese (82,635,920), also einen anderen Teil des Nucleoproteid-Aufbaues. Daraus geht hervor, daß B_{12} und Folsäure als Synergisten wirken, daß sie sich aber gegenseitig nicht ersetzen können (394,1188).

Das Vitamin B_{12} wird also zum Aufbau aller Zellen, nicht nur zur Erythropoese benötigt (335). Da aber beim Erwachsenen die Erythropoese im Vordergrund der Zellbildungsvorgänge steht, muß sich ein Mangel an Vitamin B_{12} in erster Linie als Störung der Erythropoese auswirken (158). Für die Ausreifung eines Erythrocyten genügen dabei einige Hundert Moleküle B_{12} . Während des Wachstums hat ein B_{12} -mangel verständlicherweise auch eine wachstumsverlangsamende, bzw. -hemmende Wirkung (87, 1188).

Andererseits fördert B_{12} -Zufuhr das Wachstum (963). Darüber hinaus führt es zu einer Vermehrung der Zahl der Mitosen (318). Davon unabhängig aktiviert es noch das RES (318,874), vor allem die Milz (318) und die Leber (318). Weiter steigert es die Lävulose-Verwertung (979) und die Methionin-Bildung (963). Im Tierversuch zeigt es auch eine deutliche Anthistaminwirkung, ohne die Histaminase zu aktivieren (1035). Ob diese Wirkung dem B_{12} auch beim Menschen zukommt, ist noch nicht endgültig entschieden. Ferner ist B_{12} in der Lage auf eine noch nicht näher bekannte Weise die Diphtherie-Toxikose günstig zu beeinflussen (583). Im Gegensatz zum anorganischen Kobalt kann das Vitamin B_{12} keine Polyglobulie erzeugen (1129).

Der Vitamin B_{12} Mangelzustand ist seit langer Zeit als pernicioöse Anämie bekannt (335). Dabei muß aber erwähnt werden, daß die Perniciosa eine Symptomgruppe darstellt (472). Es sei daran erinnert, daß eine ganze Reihe von ursächlichen Momenten als Störung des Kernstoffwechsels (335) und damit der Erythropoese auftreten können (335). So ist es beispielsweise durchaus möglich, wenn auch wesentlich seltener, daß ein Fol-

säuremangel ebenfalls die Symptome einer Perniciosa auslöst (82). (Idiopathische Perniciosa (82)). Bei dieser Form der Erkrankung können vollkommen normale Magensaft- und B_{12} -Resorptions-Verhältnisse bestehen (82).

Im Gegensatz dazu sind bei der durch B_{12} -Resorptionsstörungen hervorgerufenen Form (kryptogene Perniciosa) die Magensaftverhältnisse als hervorstechendes Zeichen anormal (82). Da bei dieser Form der Perniciosa eine B_{12} -Resorptionsstörung die Ursache der Erkrankung ist, nicht etwa ein Unterangebot von B_{12} mit der Nahrung, ist es auch verständlich, daß je nach der Schwere der vorliegenden Störung 70 - 95% des zugeführten B_{12} wieder im Kot erscheinen (75). (Die B_{12} -Synthese seitens der Darmflora ist dabei schon berücksichtigt!). Diese Beobachtung spricht auch gegen eine zu große Überbewertung der bakteriellen Zerstörung des Vitamins, da es danach ja nicht mehr im Kot in derartigem Umfang erscheinen könnte. Wird dagegen die B_{12} -Zufuhr mit normalem Magensaft kombiniert, erscheint plötzlich nur noch ein Anteil von 5 - 30% des Nahrungs- B_{12} im Kot (75). Diese Tatsache erklärt auch, warum bei oraler Behandlung der Perniciosa ohne sonstige Zusätze das 30 - 40 fache der parenteralen Dosis erforderlich ist (158). Wie schon erwähnt wurde, wird ein geringer Teil des Nahrungs B_{12} auch bei der Perniciosa resorbiert (300), aber dieser Teil ist eben nicht ausreichend. Erwähnt sei noch, daß bei Perniciosa-Kranken verständlicherweise der B_{12} -Gehalt im Serum sehr gering ist. Er beträgt im Durchschnitt 1 - 22 - 43 $\mu\text{g}/100\text{ccm}$ (409).

Mit der Vitamin B_{12} Wirkung ist aber die Bedeutung des Kobalts für den Körper noch nicht erschöpft. Zunächst einmal ist das Element in der Lage, eine Vielzahl von Fermenten direkt oder indirekt zu aktivieren (98,265,344,774). Bei einer Anzahl von ihnen wirkt es zweifelsfrei als natürlicher Aktivator im Körper. Bei anderen kann es stellvertretend an die Stelle des natürlichen Aktivators treten, sofern ein Mangel desselben vorliegt. Im einzelnen läßt sich die Frage, ob das Kobalt nur als stellvertretender oder als natürlicher Aktivator wirkt, nicht immer entscheiden.

Insgesamt sind bis heute folgende Fermente bekannt, die durch Kobalt aktivierbar sind:

Phosphatasen (125)

Alkalische Phosphatasen (829)

Alkalische Nierenphosphatase (207,671)

Alkalische Leberphosphatase (671)

Alkalische Phosphatase I (183)

Alkalische Phosphatase II (183,988)

Metaphosphatase (5152)

Pyrophosphatase (5152)

Polyphosphatase (51)

Glycerophosphatase (51,52)

Aldolasen (265,1081)

Muskelaldolase (1079)

Arginase (52,207,238,239,240,344,414,567,650,791,986,997)

Leber-Arginase (487)

Peptidasen (53,92,344,581,660,662,664,874)

D- und L-Leberpeptidasen (659)

Serumpeptidasen (609,654,660)

Dipeptidasen (241,344,663,737,874)

Serumdipeptidasen (3,654,655)

D-Dipeptidasen (707,708)

Glycylglycin-Dipeptidase (nat.Aktivator!)(315,344,656,
946,948,997)

Aminopeptidasen (567)

Leucinaminoxopeptidase (344,944,946,948)

Carboxypeptidasen

D-Carboxypeptidase (708)

Polypeptidasen (2,274)

Desoxyribonuclease (874)

Phosphotransferasen (193,344,671,834)

Dehydrogenasen

Isozitroneinsäure-Dehydrogenase (986)

Carboxylasen (207,562)

Brenztraubensäure-Decarboxylase (207)

Carboanhydratase (581)

Phosphoglucomutase (207,495,986,997)

In den meisten Fermenten unterliegt das Kobalt einem Valenzwechsel zwischen der zwei- und der dreiwertigen Form (596, 1140), ähnlich wie bei vielen Eisen-Fermenten. In der alkali-

schen Phosphatase wirkt das Kobalt vorwiegend als M_1 (988), kann aber im Ausnahmefall auch als M_2 wirken (988). (Vergleiche hierzu Abbildung 1 S.48). Die Arginase wird durch Kobalt schwächer (240,791) und dazu bei anderem pH-Wert aktiviert (567), als durch Mangan, dem natürlichen Aktivator dieses Fermentes. Die Dipeptidasen des Serums werden im Alter weit weniger durch Kobalt aktiviert als bei jüngeren Personen (3). Kobalt aktiviert ferner noch jenes Ferment, das als Phosphorsäureüberträger die Adenylsäure katalysiert (230). Im Blut regt das Kobalt weiterhin die Vermehrung der Blutkatalase an (874). Die angebliche Aktivierung der Desoxyribonuclease durch Kobalt (874) beruht möglicherweise auf einer B_{12} -unterstützten Wirkung des Elementes.

Auch fermenthemmende Wirkungen des Kobalts sind bekannt, so ein hemmender Einfluß auf L-Dipeptidasen (708) und auf die Cholin oxydase (234).

Auffallend ist die Kobaltanhäufung in der Leber (832, 1126) und im Pankreas. Bis heute konnte jedoch kein Zusammenhang zwischen Kobalt und der Insulinbildung gefunden werden (1140), trotzdem Kobalt in der Lage ist, das Zink bei der Insulinkristallisation zu ersetzen (667,791,1020). Darüber hinaus konnte noch nachgewiesen werden, daß der Kobalt-Gehalt des Pankreas stets parallel dem Zink- und Insulingehalt geht (1095). Auch ein schwacher antidiabetischer Effekt des Kobalts (1140), allerdings nur in stärkerer Dosierung, läßt sich feststellen. Dabei liegt aber kein direkter Einfluß auf die Regelung des Kohlehydratstoffwechsels vor (1140).

Kobalt zeigt auf Bakterien einen wachstumshemmenden Effekt (1131) und intensiviert darüber hinaus die Penicillinwirkung (652,1131) noch in einer Verdünnung von 1mg/100ccm (652). Eine derartige hohe Konzentration liegt im Organismus aber normalerweise nicht vor. Kobalt erscheint im Organismus als ständiger Begleiter des Nickels (1090), ist dabei aber stets reichlicher als dieses Element vorhanden (1090). Kobalt verbessert die Eisenwirkung sowohl bei oraler wie auch bei parentaler Zufuhr (1096,1140). Daneben ist es in der Lage, die Eisenreserven zu mobilisieren (158,1094,1096). Aber trotz dieser gegenseitigen Einflußnahme gehen Eisen- und Kobaltstoff-

wechsel im Körper nicht immer parallel (1093).

Allgemein zeigt sich aber ein biologisches Gleichgewicht (591) zwischen Zink, Eisen, Mangan, Kobalt und Kupfer, die in ihrer normalen Konzentration im Körper in einem festen Verhältnis zueinander stehen (591). Dabei verhalten sich

$\text{Cu} : \text{Co} : \text{Mn} : \text{Zn} : \text{Fe} = 1 : 1 : 2,5 : 5 : 7$ (364,874,1044)

Kobalt allein erweist sich bei Kupfermangel natürlich wirkungslos (317), hat aber zusammen mit Kupfergaben eine bessere Ausnützung des Kupfers zur Folge. Im allgemeinen ist ein Kupfermangel häufig mit einem Kobaltmangel verknüpft. Kobalt besitzt auch eine entuellende Wirkung und hemmt die Wasseraufnahme (1095). In dieser Hinsicht steht seine Wirkung zwischen der des Calciums und der des Magnesiums (1095). Es wirkt hier als Synergist des Magnesiums (874) und als Antagonist der Alkali-Ionen (874). Kobalt aktiviert auch das RES und zeigt dabei denselben Effekt wie das Vitamin B_{12} (318,874).

Eine wesentliche Eigenschaft des Kobalts besteht in seiner Fähigkeit, eine echte Polyglobulie zu erzeugen. Im Rahmen der normalen Zufuhr ist dies zunächst ein physiologischer Effekt (1140), der durch Erhöhung der Zufuhr zur pharmakologischen Wirkung werden kann (1140). Dabei handelt es sich in jedem Fall um eine Vermehrung der Erythrocyten (97,478,766,983,1044, 1094,1120,1127,1129), des Hämoglobins (312,1020,1044,1094) und auch der Reticulocyten (1094), nicht um eine reine Plasma-Vermehrung, also um eine echte Polyglobulie (158,1094,1129, 1140). Diese erscheint als diphasische Polyglobulie (158), da zunächst die Depots ausgeschüttet werden (158); dann erst kommt es zu einer echten Neubildung (158).

Diese Neubildung erfolgt einmal kompensatorisch. Kobalt blockiert die Wasserstoff-übertragenden Fermentsysteme (1044,1095, 1140), insbesondere die Sulfhydryl- (766,1095) und die Carboxylgruppe (1095). Mit diesen und ähnlichen Gruppen geht das Kobalt Komplexverbindung ein (766,1095,1140) und entzieht sie dadurch ihrer physiologischen Funktion (1140). Auf diese Weise erzeugt das Kobalt eine Aredoxie (1044,1095,1140) in der inneren Atmung der Zelle (405,766,1095), die kompensatorisch zur Vergrößerung der atmenden Oberfläche (766,1044,1140) durch Steigerung der Sauerstoff-Kapazität des Blutes (84)

führt. Im Tierversuch gelang es, die Polycythämie-Wirkung des Kobalts durch gleichzeitige Cysteingaben zu verhindern (766). Dies darf als Beweis für die primäre Erzeugung einer Aredoxie angesehen werden. Als Einzeltatsachen dieser durch Kobalt hervorgerufenen Gewebsaredoxie sind die Hemmung der Cystein-oxydation durch Leberprotein (102) und die Hemmung der Phospholipoid-Oxydation durch das Leberprotein-Vanadium-System (102) bekannt.

Über die kompensatorisch angeregte Blutneubildung hinaus wirkt das Kobalt auch noch als unspezifisches Knochenmarks-Reizmittel (158,845,1094) ähnlich anderen Elementen, beispielsweise Arsen. Die Wirkung als Knochenmarksreizmittel läßt sich ebenfalls durch Einwirkung auf Fermentsysteme erklären (845) und zwar im Sinne einer Durchbrechung jener Fermentketten, die eine langsamere Sauerstoffausnützung bewirken (845). Ob diese Wirkung dem Knochenmarksreiz tatsächlich zu Grunde liegt, konnte aber noch nicht bewiesen werden.

Die Begünstigung der Kupfer- und vor allem der Eisen-Utilisation (312,1023,1094,1096,1140) durch Kobalt wirkt sich naturgemäß besonders bei der Erythropoese aus, so daß auch dieser Kobaltwirkung eine Rolle bei der Erzeugung der Polyglobulie zugesprochen werden muß. Ob allerdings daraus der Schluß gezogen werden darf, daß das Kobalt, etwa ähnlich wie Kupfer, beim Einbau des Eisens in das Hämoglobinmolekül katalytisch beteiligt ist (1094), bleibt noch abzuwarten. Unser derzeitiges Wissen darüber kann allenfalls zu Vermutungen Anlaß geben.

Die Bremsung der Redoxvorgänge in der Zelle läßt Kobalt auch ähnlich wie Arsen als Cytostaticum wirken. Der Zellstoffwechsel des Neoplasma ist infolge der enorm gesteigerten Teilungs- und Umwandlungsvorgänge besonders bedürftig an Wasserstoffdonatoren. Durch Blockierung dieser Stoffe kommt es zu einer Ver-ringerung der Wachstumsgeschwindigkeit. Wir dürfen hier also von einer cytostatischen, nicht aber von einer cytociden Wirkung des Kobalts sprechen (664).

Die pharmakodynamischen Wirkungen des Kobalts gehen teilweise über die einfache Polycythämie-Wirkung noch hinaus (1140). Als wesentlichste Nebeneffekte erscheinen hier die Erhöhung des

Minutenvolumens (1140), die vermehrte periphere Durchblutung (1140) und eine allgemein tonisierende und roborierende Wirkung (1140). In diesem Zusammenhang sei darauf hingewiesen, daß auch für Kobalt das biologische Grundgesetz von Schultz-Arndt gilt (983). Schwache Reize fachen die Lebenstätigkeit an, mittelstarke fördern, starke hemmen und stärkste heben sie auf. Daher ist es nicht verwunderlich, daß dem Kobalt in Überdosierung unter Umständen auch toxische Wirkungen zukommen. Erwähnt sei noch, daß ein radioaktives Kobalt-Isotop, das Co^{60} , als β - und γ -Strahler auch in der Medizin vielfach Anwendung findet (406).

Wie bereits erwähnt wurde, sind bisher mit Sicherheit reine Kobaltmangelzustände beim Menschen nicht beobachtet worden (206,1127), sofern man davon absieht, den Vitamin B_{12} -Mangel als Kobalt-mangel im weiteren Sinne zu betrachten. Indessen können bei Wiederkäuern (105,302,874), insbesondere bei Schafen und Rindern, ausgesprochene Kobaltmangelzustände gefunden werden (874,1187). Der Bedarf der übrigen Tiere ist ungleich niedriger als der der Wiederkäuer und liegt größenordnungsgemäß im Bereich des menschlichen Kobaltbedarfes. So benötigt beispielsweise die Ratte 0,03 - 0,6 $\mu\text{g}/\text{Tag}$ (287,591), das Kaninchen im Durchschnitt 0,1 $\mu\text{g}/\text{Tag}$ (591).

Diese Erscheinung hängt damit zusammen, daß die Wiederkäuer vor allem in ihrem Pansen (409,874), aber auch in den übrigen Teilen ihres Magen-Darm-Traktes eine massive Besiedlung mit einer B_{12} -synthetisierenden Flora aufweisen (105,409,874). Infolge der Biosynthese des Vitamin B_{12} und anderer Cobalamine durch diese Flora ist der Kobalt-Bedarf der Wiederkäuer sehr hoch (409,874). Er liegt im Durchschnitt bei 50 $\mu\text{g}/\text{Tag}$ oder noch darüber (409). So kann es beim Kobaltmangel der Wiederkäuer zu charakteristischen Erkrankungen kommen (1127), die je nach der Gegend, in der sie auftreten, mit einem bestimmten Namen bezeichnet werden. Die häufigsten Bezeichnungen hierfür sind

Buschkrankheit (580,874), Buschseuche (105,874), Bush-sickness (874,1090), (Schaf), sogenannt, weil dabei Blätter von Büschen gefressen werden (874);

Coast-sickness (874,1140), Coast-disease (287,1090,1095),
(diese Bezeichnung wird auch für kombinierten Kobalt-
und Kupfermangel verwendet) (287);

Darrsucht, Dürrsucht (874);

Denmark Wasting Disease (874,873);

Enzootic Marasmus, (Rind, Schaf), Australien (287,388,
591,873,874,1090,1095) (hier liegt stets ein kombinier-
ter Kupfer-Kobaltmangel vor) (287,1095);

Heukrankheit, Norwegen (874);

Hinschkrankheit, Schwarzwald (874);

Lecksucht (249), (unter dieser als Sammelbegriff zu ver-
stehenden Bezeichnung treten aber auch noch andere Man-
gelkrankheiten auf, so Kupfermangel, kombinierter Kup-
fer-Kobalt-Mangel);

Morton Mains Disease (874);

Nak(at)uruitis, Afrika (874,1090);

Pine Disease (591,874,1090);

Pure Disease (Schaf), Cheviots Hills (194);

Salt-sickness (1090);

Semper Krankheit, Schwarzwald, (hier liegt wieder eine
Kombination von Kupfer- und Kobaltmangel vor, wobei mög-
licherweise ein Molybdänüberfluß die Ursache für den
Kupfermangel bildet) (874);

Semper-Hinsch Krankheit, Schwarzwald (wie oben) (874);

Wasting Disease (287,873,1140), (auch hier wieder kombi-
nierter Kupfer-Kobaltmangel) (287);

Weidekrankheit, Australien (874).

1 - 2 mg /Tag /Tier Kobalt heilen diese Zustände (194,874,1140).
Bei einem begleitenden Kupfermangel muß selbstverständlich
auch Kupfer mitgegeben werden. Bemerkenswert scheint noch, daß
der Kobaltbedarf und die Kobaltresorption bei Jungtieren grö-
ßer sind als bei Alttieren (188).

Durch die Tätigkeit der B_{12} synthetisierenden Flora im Ver-
dauungstrakt der Wiederkäuer weisen diese meist einen hohen
 B_{12} -Gehalt auf. Als Ausdruck dafür ist der B_{12} -Gehalt der Kuh-
milch sehr hoch; er beträgt 0,01 - 3,1 - 18 μg /Liter (874,1095,
1188).

Krypton: Siehe Edelgase!

Kupfer: Cu, OZ 29 ;

Kupfer befindet sich in der Erdoberfläche in einer Konzentration von rund 0,002% (364,466,544,1188). Im Körper ist es etwas geringer konzentriert, im Durchschnitt mit 0,0008%. Den Gehalt der einzelnen Organe und der Körperflüssigkeiten geben die Tabelle 58 und die Abbildung 51 wieder (3.327,328,329). Kupfer kann ferner qualitativ noch nachgewiesen werden in Leukocyten (896), Lymphknoten (84), Pankreassaft (438,1037), Speicheldrüsen (198), Spermatozoen (198,644), Uterus (198), Zirbeldrüse (737) und auch in Gallensteinen (150,466,874). In letzteren konnten bis zu 1000mg/100g gefunden werden (874).

Die Resorption des Kupfers erfolgt fast ausschließlich durch den Magen-Darm-Kanal (206,1021). Daneben ist nur noch eine perkutane Resorption, vor allem bei Bädern, bekannt (881,1140). Der Gehalt der Nahrung an Kupfer ist sehr unterschiedlich (1188). Er wird mit 2 - 200 mg /Tag angegeben (775,874). Vor allem Pflanzennahrung ist sehr Kupfer-reich (1188). Die Kuhmilch enthält mit 0,007 - 0,0123 - 0,015 mg/100ccm (207,388, 1020) wesentlich weniger Kupfer als die Muttermilch (206,591, 748).

Nur ein geringer Teil des Nahrungskupfers wird resorbiert (189). Der größte Teil wird durch den Kot wieder ausgeschieden (775), ohne vom Körper genutzt worden zu sein. Bei der Resorption spielt die Magen-Salzsäure eine ähnliche Rolle wie beim Eisen (1021). Auch das Kupfer wird nur in Ionenform resorbiert (140). Insgesamt beträgt die resorbierte Menge beim Erwachsenen im Durchschnitt 2-3 mg /Tag (591,744). Da der kindliche Bedarf höher liegt (189,591), ist beim Kind auch die Kupferauswertung aus der Nahrung gesteigert (189). Während die normale perkutane Resorption nur gering ist (881), kann diese bei geschädigter Haut enorm ansteigen (881). So beträgt sie bei Ekzemen das 60-70 fache der Norm.

Der Bedarf des Erwachsenen wird mit 1 - 1,9 - 3 mg Kupfer (2, 150,274,388,398,428,430,591,791,874,1021) pro Tag angegeben. Bei den Kindern liegt der Bedarf bei 0,05 - 0,06 - 0,1 mg/kg

Tabelle 58: Kupfergehalt des Körpers, der Organe und der Körperflüssigkeiten (2,32,69,77,84,143,144,150, 157,198,206,223,243,247,259,274,287,317,367,388, 398,401,413,427,429,430,431,433,445,463,466,478, 496,511,558,581,591,611,620,641,703,728,744,748, 749,750,775,784,791,797,802,810,828,832,872,874, 883,896,909,915,918,920,929,931,955,1020,1021, 1042,1044,1064,1120,1122,1126,1140,1147,1173,1188).

Körper	0,000143	- 0,00078	- 0,01	%
Körper	0,1	- 0,546	- 7,0	g
Zahn, normal	0,2	- 3,441	- 16	mg/100g Frisch-
" , cariös		1,48		substanz
Niere	0,16	- 1,66	- 30,7	
Leber	0,002	- 0,967	- 10	
Auge	0,04	- 0,86	- 1,7	
Linse	0,33	- 0,38	- 0,4	
Netzhaut	0,006	- 0,008	g total	
Aderhaut	0,003	- 0,004	g total	
Haare	0,34	- 0,71	- 1,0	mg/100g Frisch-
" , schwarz	0,7	- 0,8	- 0,89	substanz
" , grau	0,34	- 0,48	- 0,62	
Knochen	0,1	- 0,556	- 1,19	
Gehirn	0,05	- 0,476	- 1,382	
Pallidum		2,861		
Putamen		1,777		
Nucleus caudatus		1,356		
Thalamus		1,133		
weiße Rinde		0,99		
Griseum		0,887		
Kleinhirn		0,553		
Dura mater	0,083	- 0,115	- 0,148	
Hypophyse		0,38		
Pankreas	0,042	- 0,324	- 0,6	
Milz	0,01	- 0,293	- 1,2	
Rotes Knochenmark	0,2	- 0,28	- 0,36	
Herz	0,015	- 0,266	- 0,83	
Skelettmuskel	0,028	- 0,242	- 0,6	
Thymus	(0)	- 0,23	- 0,46	
Lunge	0,025	- 0,223	- 0,397	
Nebenniere	0,136	- 0,208	- 0,416	
Schilddrüse	0,0008	- 0,124	- 0,49	
Haut	0,1	- 0,115	- 0,129	
Erythrocyten	0,078	- 0,115	- 0,163	
Darm		0,11		
Magen	0,06	- 0,089	- 0,107	
Fett-Knochenmark	0,07	- 0,08	- 0,09	
Hoden	0,0009	- 0,0018	- 0,0036	

Tabelle 58: (Fortsetzung)

Blut	0,0132	- 0,1324	- 0,94	mg/100ccm
" , Frau	0,1	- 0,125	- 0,16	
" , Mann	0,09	- 0,1118	- 0,15	
Galle	0,035	- 0,119	- 0,205	
Serum	0,062	- 0,1143	- 0,235	
" , Frau	0,072	- 0,1125	- 0,159	
" , Mann	0,08	- 0,1077	- 0,138	
Colostrum	0,075	- 0,1057	- 0,123	
Muttermilch	0,009	- 0,0574	- 0,19	
Magensaft	0,01	- 0,025	- 0,04	
Augenkammerwasser	0,014	- 0,016	- 0,018	
Sperma	0,006	- 0,015	- 0,024	
Liquor	0,014	- 0,0145	- 0,015	
Urin	(0)	- 0,0075	- 0,014	
Schweiß	0,0044	- 0,0061	- 0,008	

Körpergewicht /Tag (388,445,591,791).

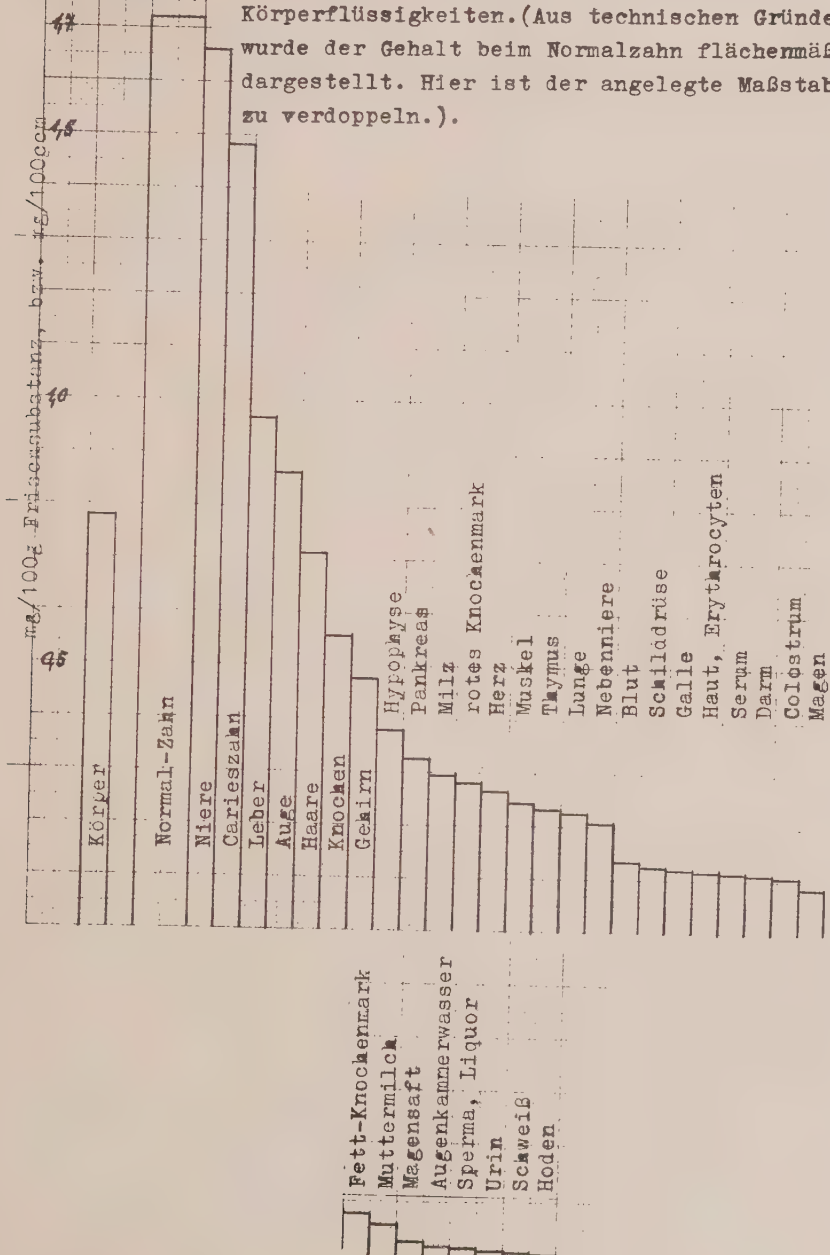
Die Ausscheidung des Kupfers erfolgt vorwiegend über die Galle durch den Kot (84,150,206,274,897,1021). Der Gesamtkotgehalt ist dabei abhängig von der Zufuhr (955) und beträgt etwa das 10-20 fache der Urinausscheidung des Kupfers (955). Die Durchschnittswerte des ausgeschiedenen Kupfers in Kot und Urin sind in Tabelle 59 enthalten.

Tabelle 59: Kupfer-Ausscheidung (261,591,810,881,955).

Urin	(0) - 0,1 - 0,35	mg /Tag
Kot	2	mg /Tag

Neben der Galle scheint auch die Darmschleimhaut (428,897) eine wenn auch geringe Ausscheidung des Kupfers zu bewirken. Die Ausscheidung durch die Nieren ist gegenüber der durch den Kot gering (84,150,157,388,591,897,955,1021,1120). Die Nierenausscheidung steigt aber an bei intravenöser Kupfer-Zufuhr (1021). Dabei werden etwa 1/60 des zugeführten Kupfers durch die Nieren ausgeschieden (1021), während bei oraler Zufuhr nur rund 1/600 der zugeführten Menge im Urin erscheint (1021). Erhöht ist die Kupferausscheidung durch die Nieren ferner bei BAL-Gaben (British Anti Lewisit) (261) sowie beim hepato-lenticulären Syndrom (261). Auch durch die Haut und ihre Anhangsgebilde (Haare, Nägel, Schweißdrüsen) wird Kupfer in geringem Maße ausgeschieden (709,791). Im ganzen gesehen erfolgt die Kupferausscheidung

Abbildung 51 : Kupfergehalt des Körpers, der Organe und der Körperflüssigkeiten. (Aus technischen Gründen wurde der Gehalt beim Normalzahn flächenmäßig dargestellt. Hier ist der angelegte Maßstab zu verdoppeln.).



dung sehr langsam (1021). Galle (150,810,874) und Gallensteine (150,874) sind dabei auffallend Kupfer-reich.

Der Körper ist in der Lage, bei vermehrter Zufuhr Kupfer zu speichern (150,591,610,1021). Als Hauptdepot wirkt dabei vor allem die Leber (32,84,143,190,150,317,428,445,581,591,737,744,775,832,874,1021,1088,1110), in zweiter Linie auch die Milz (84,143,744). Eine geringgradige Speicherung läßt sich auch im Knochen (428), vor allem im roten Knochenmark (84,428,1110), in der Niere (84,428,1110), sowie in der Brustdrüse (775) feststellen. Auffallend ist dabei, daß ein Pyridoxinmangel die Kupfer-Retention im Körper steigert (365). Durch die wechselnde Höhe der gespeicherten Mengen schwankt auch der Gehalt der zur Speicherung befähigten Organe in weiten Grenzen (499). Dies trifft vor allem für die Leber zu (499). Nicht immer ist also ein gesteigerter oder gesenkter Kupfergehalt der Organe als Ausdruck pathologischen Geschehens zu werten.

Der Transport des Kupfers im Körper erfolgt durch das Blut (1088), im engeren Sinne durch das Serum (1088). Das Kupfer liegt dabei in einer proteingebundenen Form vor (220,431,512), dem sogenannten Coeruloplasmin (317,478,703,748,1055,1140,1143,1147). Das Coeruloplasmin wandert mit der α -Globulinfraktion (478,703,748,1140,1143,1147). Sein Molekulargewicht beträgt 150000-151000 (703,748,1140). Pro Molekül kann es bis zu 8 Atome Kupfer aufnehmen (703,748,1140). Rund 90% des Serum-Kupfers sind im Coeruloplasmin verankert (478,874). Ein kleiner Rest ist Nicht-Coeruloplasmin-Kupfer (1143). Dies ist vor allem an die Albumin- (478) und β -Globulinfraktion des Serums gebunden und lipoidfrei (512). Allem Anschein nach wird das Kupfer initial an sämtliche Serum-eiweiß-Fractionen angelagert (1143). Das so gebundene Kupfer geht dann schnell in die Coeruloplasminform über (478). Das Kupfer ist im Serum zweiwertig (Cupri-Form) (143,413).

Ein weiteres Kupfer-haltiges Proteid kann im Blut, vor allem in den Erythrocyten (2,105,207,324), gefunden werden, das Hä-mocupr(e)in (2,32,105,150,207,287,324,388,398,431,466,580,591,643,703,874,1021,1044,1140,1186). Sein Molekulargewicht beträgt ca. 35000 (105,207,703,1021). Es enthält 14,35% Stick-

stoff (1021), 1,12 % Schwefel (1021) und 0,34 % Kupfer (105, 207,317,324,466,643,703,1021). Pro Molekül enthält es zwei Atome Kupfer (207,703). Angeblich soll bei seinem Aufbau ein Albumin mitbeteiligt sein (207). Dabei besteht die Möglichkeit, daß das Coeruloplasmin aus 4 Molekülen Hämo-cupr(e)in aufgebaut ist (703).

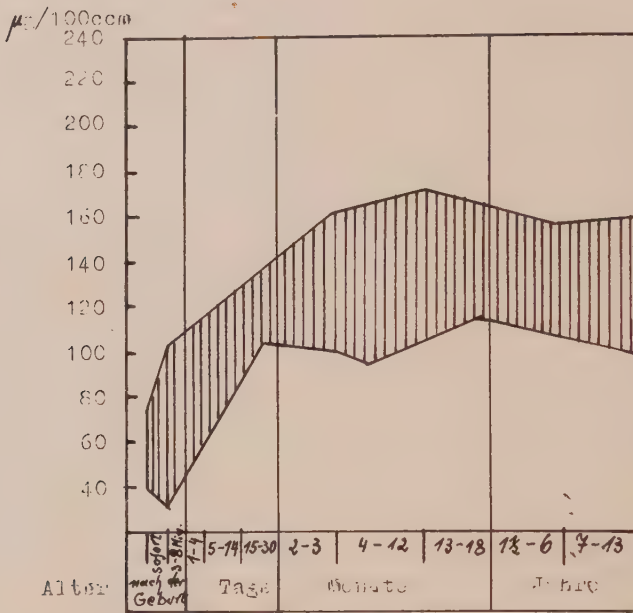
Ein streng spezifisches Kupfer-Transportmittel im Serum existiert also nicht (1143); infolgedessen kann auch keine begrenzte Bindungskapazität im Serum für Kupfer nachgewiesen werden (478,1143), etwa ähnlich der beschränkten Bindungskapazität des Serums für Eisen (478).

Der Blutkupferspiegel ist relativ konstant (872). Die physiologischen Schwankungen (431), die 10-30% der Norm betragen können, entfallen dabei vor allem auf das Serum (463). Der Erythrocyten-Kupfergehalt ist ungleich konstanter (463). Die Schwankungen lassen sich einmal feststellen im Verlauf eines Tages (749), dann von Tag zu Tag (749). Diese Spontanschwan-kungen erweisen sich unabhängig von der Nahrung (143), vom Alter (413), vom Geschlecht (413), von der Menstruation (749). Ein ausgesprochener Tagesrhythmus kann dabei nicht festge-stellt werden (143).

Die Serum-Kupfer-Werte liegen bei Frauen etwas höher wie beim Mann (150,206,749,828,1120). Innerhalb der ersten Lebensmonate (148,149,206,1021,1055) sind sie ebenso wie beim Fet (744, 931,1021) gegenüber der Erwachsenen-Norm erniedrigt. In der Abbildung 52 sind die Grenzen der Norm während des Wachstums dargestellt (S. 332).

Widersprechende Meinungen liegen darüber vor, ob das Serum (401,431,896) oder die Blutzellen (84,1120) mehr Kupfer enthalten (143). In der Norm scheint der Erythrocytengehalt dem des Serums zu entsprechen (77,150,206,243,367,413,748,874, 898), der Gehalt des Serums ist also dem des Vollblutes gleich-zusetzen. Für die Behauptung, daß die Erythrocyten einen höheren Kupfergehalt aufweisen als das Serum (1120), scheint die Tatsache beachtlich, daß das Kupfer aus dem Serum schnell in die Erythrocyten einwandert (737,1110). Deshalb wird bei längerem Stehen der Blutproben Kupfer von den Blutzellen aus dem Serum aufgenommen (367). Dies führt zu Wertverschiebungen, da

Abbildung 52: Serum-Kupfer-Spiegel während des Wachstums.
(Grenzen der Norm) (Nach Lit. 150).



der im strömenden Blut erfolgende Ausgleich hier unterbleibt.

Bei der pathologischen Verminderung der Coeruloplasmin-Fraktion im Serum (329) kommt es ähnlich wie bei der Siderophilie, zu einer "Kupferspeicher-Krankheit" (329), die zu einer Mehrspeicherung von Kupfer in der Leber, der Niere und der Hornhaut des Auges führt (329). Auffallend ist dabei, daß auch bei der Siderophilie das abgelagerte Kupfer auf das 2-20 fache der Norm vermehrt ist (124,158). Im Vordergrund steht dabei der gestörte Eiweißstoffwechsel als Ursache der vermehrten Ablagerung. Aus dieser Beobachtung den Schluß abzuleiten, daß die Siderophilie eine chronische Kupfer-Intoxikation darstelle (124), dürfte zumindest verfrüht sein. Weitere Ergebnisse

bleiben hier auf jeden Fall noch abzuwarten.

Dem Coeruloplasmin und dem Hämocupr(e)in kommen auch oxydative Wirkungen zu (1147), so daß sie gelegentlich auch als Oxydasen betrachtet werden, ohne daß Substrat oder Wirkungsweise näher bekannt wären (105,207,317,388,591).

Ähnlich dem Serumeisen zeigt auch das Serumkupfer charakteristische Veränderungen im Verlaufe pathologischer Vorgänge. Dabei verhält sich das Serumkupfer im allgemeinen umgekehrt wie das Serumeisen (143,150,158,165,317,403,427,431,513,802,883,962,1044). Im Vordergrund steht eine Erhöhung des Serumkupfers beim Infekt (77,143,147,243,349,401,403,427,430,431,466,581,728,749,828,872,896,1044,1055,1140). Die Werte betragen dabei 151 - 183 - 240 $\mu\text{g}/100\text{ccm}$ (427,728,828). Eine Erhöhung des Serumkupfers findet sich ferner bei Tumoren (466) (Carzinom (77), Leukämie (77)), bei Vergiftungen (581,872,1055), sowie bei den meisten Geisteskrankheiten (466,581,802,872), vor allem bei der Schizophrenie (872). Die Injektion von Vaccine, insbesondere von Coli-Vaccine, wirkt dabei wie ein Infekt (147). Ebenfalls wie beim Infekt verhält sich das Serumkupfer bei der rheumatoiden Arthritis (147). Hier ist eine Normalisierung des Serumkupfers durch ACTH-Gaben (Adrenocortico-Tropes Hormon) möglich (147). Nach Infektgenesung tritt relativ rasch wieder eine Normalisierung des Serum-Kupfer-Spiegels ein (147). Zusammengefaßt kann gesagt werden, daß das Serumkupfer bei jeder reaktiven Abwehrtätigkeit des RES ansteigt (403). Das Kupfer wird dabei vom RES an das Serum abgegeben (143,401,403). Die Erhöhung des Serumkupfers erfolgt dabei auch beim blockierten RES (1055), während im Gegensatz dazu das Serumeisen bei RES-Blockade nicht absinkt (1055). Auch in zeitlicher Hinsicht besteht keine Correlation zwischen Serumeisen und Serumkupfer (401). Der Serum-Kupfer-Spiegel erweist sich dabei als reaktionsträger und hinkt in seinem Verhalten hinter dem Serum-Eisen-Spiegel nach (147, 401). Der Wirkungseintritt erfolgt also getrennt. Die Differenz beträgt beim Infekt ca. 2 Tage (401). Dieses Nachhinken des Serumkupfers zeigt sich besonders auffällig bei der beginnenden Genesung. Häufig steigt hier der Serumkupferspiegel noch an, während der Serumeisenspiegel schon wieder ansteigt (401).

Ante exitum kommt es auch bei Erkrankungen, bei denen normalerweise ein erhöhter Serumkupferspiegel auftritt, zum Abfall des Kupfers im Serum (413). Erklärt wird dies mit dem Zusammenbruch der Abwehrreaktionen des Körpers (413). Uneinheitlich ist das Verhalten des Serumkupfers bei Lebererkrankungen (147). Bei akuten Hepatitiden überwiegt im allgemeinen ein leichter Anstieg (147). Dagegen findet sich bei chronischen Lebererkrankungen eine starke Abnahme des Serumkupfers. So konnte bei der Laennec'schen Lebercirrhose ein Serumkupferwert von 27,4 $\mu\text{g}/100\text{ccm}$ gefunden werden (775). Bei den Lebererkrankungen zeigt sich ebenfalls kein unmittelbarer Zusammenhang zwischen Serumkupfer und Serumeisen (147,599).

Des weiteren wird eine Erhöhung des Serumkupfers regelmäßig gefunden bei Schilddrüsenüberfunktion (427,581,749,872,874,1140), eine Erniedrigung dagegen bei Unterfunktion dieses Organes (427,1140).

Eine nicht pathologische Erhöhung des Serumkupfers findet sich während der Schwangerschaft (77,143,206,243,250,317,413,424,431,430,463,466,744,748,749,802,929,931,1055,1140). Die Abbildung 53 zeigt den Verlauf der Serumkupferwerte während der Gravidität. (S. 335).

Die Erhöhung des Serumkupfers ist dabei die größte Veränderung, die während der Schwangerschaft innerhalb der Blutkonstituenten auftritt (1188). Trotz der signifikanten Erhöhung des Serumkupfers während der Gravidität ist sie aber kein sicheres Kennzeichen für eine vorliegende Schwangerschaft, da einerseits Erhöhungen auch durch andere Ursachen bedingt sein können, andererseits zum mindesten im Beginn der Schwangerschaft keine scharfe Grenze zur Norm bei der Nicht-Graviden vorliegt. Der Serumkupferspiegel ist also als Schwangerschaftsdiagnosticum ungeeignet. Am Ende der Schwangerschaft betragen die Serum-Kupfer-Werte 250 - 282,3 - 360 $\mu\text{g}/100\text{ccm}$ (148,149,243,463,466,744,749,929,931). Ab dem dritten Schwangerschaftsmonat (143,749) ist ein gleichmäßiges Ansteigen der Werte zu verzeichnen (243), das Maximum liegt dann in den letzten Schwangerschaftswochen (424,802). Post partum fallen die Werte wieder ab (243,424,749,929), um ca. 8 Wochen nach der Entbindung (206,929) den normalen Nicht-Schwangeren-Wert wieder

eher durch das Verhalten des RES bedingt. Wie schon erwähnt besteht dabei keine strenge Correlation zwischen beiden (147, 401, 1055); insbesondere reagiert das Eisen viel schneller als das Kupfer (147, 104).

Die Bezeichnung Antagonismus scheint deshalb hier unglücklich gewählt zu sein, da das Kupfer im allgemeinen als Synergist des Eisens betrachtet werden muß.

Das Kupfer ist nämlich notwendig zur vollständigen Eisenausnützung (124, 388, 404, 703). Dabei liegt aber kein wesentlicher Einfluß des Kupfers auf die Eisenresorption vor (287). Überall im Organismus erweist sich das Kupfer als der biologische Gesellschafter des Zell-Eisens (610). Seine Haupt-Rolle im Eisenstoffwechsel scheint in der katalytischen Überführung anorganischen Eisens in die organische Form zu bestehen (1044). Das Kupfer erweist sich jedenfalls als notwendig für den Eiseneinbau in alle Eisen-Porphyrin-Verbindungen (388, 413, 478, 591, 703, 1140), insbesondere in das Hämoglobin (1; 2, 77, 124, 158, 282, 302, 364, 403, 404, 413, 445, 430, 610, 777, 872, 874, 1021, 1095, 1110, 287, 218, 896, 581, 802). In diesem Zusammenhang ist es bemerkenswert, daß Kupfer selbst mit Porphyrinen reagiert. So wird z.B. bei Porphyrinurie auch ein noch nicht näher identifiziertes Kupfer-Porphyrin mit ausgeschieden (791). Vereinzelt wird dabei vermutet, daß die Kupfer-Katalysator-Form im Hämo-cupr(e)in vorliegt.

Noch stärker als auf die Hämoglobinbildung wirkt Kupfer auf die Erythrocytenreifung (218, 287, 581, 591, 703, 802, 874, 896, 1120, 872, 791). Möglicherweise legt dabei das Hämo-cupr(e)in als Erythrocytenbestandteil nach dem Gesetz des Minimums die Zahl der gebildeten Erythrocyten fest. In unphysiologisch hohen Dosen wirkt Kupfer darüber hinaus wie alle anderen Schwermetalle als unspezifisches Knochenmarks-Reizmittel (158, 165, 403).

Im Verhältnis 10:1,5 dem Eisen zugesetzt (791), wirkt es als ausgesprochenes Adjuvans (703), vor allem bei hypochromen Anämien (403). Wie schon erwähnt, beeinflußt das Kupfer dabei zunächst die Erythrocytenbildung und erst in zweiter Linie die Hämoglobinsynthese.

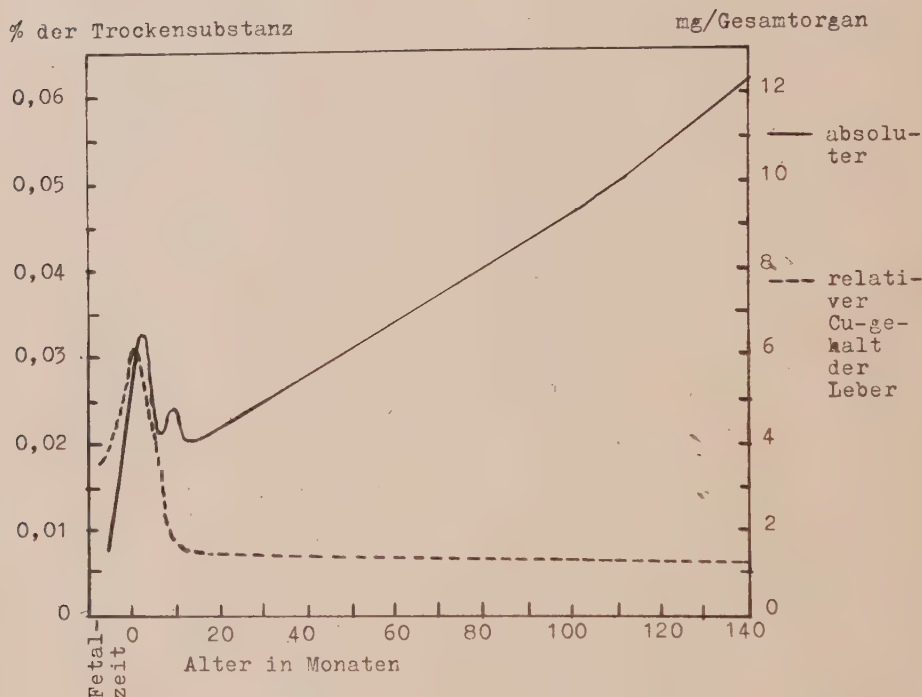
Die Leber ist das zentrale Organ des Kupferstoffwechsels. Sie reguliert die Kupfer-Konzentration im Körper (802) und damit auch im Serum (874,900). Als zentrales Kupferstoffwechsel-Organ (581,874) ist sie sehr Kupfer-reich. Sie stellt auch beim Erwachsenen den bedeutensten Kupferspeicher des Körpers dar (32,84,143,150,190,317,428,445,581,591,737,744,775,832,874,897,1020,1021,1088,1110). Weit übertroffen wird jedoch die Konzentration beim Erwachsenen vom Leber-Kupfer-Gehalt des Neugeborenen (77,149,203,218,272,282,581,591,703,872,896). Der Neugeborene bekommt aus seiner Fetalzeit ein sehr großes Kupferdepot mit (445,591,874,1021), das zum Großteil in der Leber verankert ist (198,591,744).

Die Anlegung des congenitalen Leberdepots erfolgt vor allem gegen Ende der Schwangerschaft (150). Der höchste Kupferwert findet sich bei der Geburt (203). Während der Laktation erfolgt dann eine gleichmäßige Abnahme der Konzentration (150, 203), die schließlich die Erwachsenenwerte erreicht. Dabei nimmt aber durch das Wachstum der Leber ihr absoluter Kupfergehalt ständig zu. Die Abbildung 54 (S. 338) veranschaulicht das Verhalten der Kupferwerte der Leber in den ersten Lebensmonaten. Als Erklärung für das Vorhandensein des Kupferreservoirs beim Neugeborenen werden verschiedene Gründe angeführt. Zunächst einmal ist das Depot ohne Zweifel zweckmäßig, da der Kupferbedarf während des Wachstums, insbesondere in den ersten Lebenswochen und -monaten, sehr groß ist (150), andererseits aber eine Kupfer-arme Nahrung zugeführt wird in Form der Muttermilch oder gar der noch Kupfer-ärmeren Kuhmilch (206,591,748). Darüber hinaus werden aber auch ontogenetische Hypothesen (150) im Hinblick auf den Kupferreichtum niederer Tiere erwähnt. Eine derartige Betrachtungsweise scheint aber verfehlt, denn der Kupferreichtum des Feten entsteht ja nicht in dem diesen Tieren entsprechenden Entwicklungsstadium, sondern erst kurz vor der Geburt.

Inwieweit der Kupferreichtum der Leber beim Neugeborenen durch deren fetale Funktion als Blutbildungszentrum bedingt wird, ist noch ungeklärt. Aber auch hier liegt der Zeitpunkt der Funktion vor dem maximalem Kupfergehalt.

Das Kupferdepot des Neugeborenen wird ebenso wie das rest-

Abbildung 54: Kupfergehalt der Leber im Verlauf der ersten Lebensmonate (Nach Lit. 150).



---.---.---.---

liche Körper-Kupfer des Feten dem mütterlichen Blut auf dem Weg über die Placenta entnommen (111,898,1088). Die Placenta speichert selbst kein Kupfer (1088). Sie verhindert auch den ungehemmten Durchtritt des Elementes auf den Fet (1088) und wirkt wie eine Schranke (Placentarschranke (1088)) zwischen mütterlichem und fetalem Blut. Es besteht dabei ein Steuerungsmechanismus (1088), der begrenzt Kupfer vom mütterlichen in den fetalen Kreislauf passieren läßt (931,1088). Infolgedessen enthält das Blut der Nabelschnurvene mehr Kupfer als das der Nabelschnurarterien (431).

In der Tabelle 60 (S.340 f.) sind die Kupferkonzentrationen einzelner Organe im Verlauf der fetalen und kindlichen Entwicklung zusammengestellt.

Wie in allen übrigen Organen (466), liegt das Kupfer in der Leber sowohl in der Ionenform (466) wie auch organisch gebunden vor (466). Dabei läßt sich in der Leber ein Kupferproteid, das Hepatocupr(e)in nachweisen (32,105,150,207,317,324,388,466,591,703,1021,1044). Dieses Proteid ist ähnlich dem Hämocupr(e)in aufgebaut (324) und enthält wie dieses 0,34% Kupfer (207,317,324,466,703,1021). Genau wie das Hämocupr(e)in zeigt das Hepatocupr(e)in oxydative Eigenschaften (478,1147), ohne daß Substrat oder Wirkungsweise näher bekannt wären (105,207,317,388,591). Scheinbar bildet es die Kupfer-Depot-Form der Leber (105,591) analog zum Ferritin als Eisendepot-Form. Während einer Aktivierung des RES, insbesondere im Infekt, wird das Kupfer aus den Depots, vor allem aus der Leber wieder ausgeschüttet (143,401,403) und führt so zu der bereits besprochenen Serum-Kupfer-Erhöhung. Die ebenfalls schon erwähnte Kupfer-Speicher-Krankheit (329) kommt ebenfalls bevorzugt in der Leber zur Geltung. Die dabei häufig zu beobachtende Lebercirrhose ist aber keine primäre Kupfer-Intoxikations-Erscheinung. Besonders untersucht wurde auch die lokale Verteilung des Kupfers im Gehirn. Die Kupferkonzentrationen in Groß- und Kleinhirn sind annähernd gleich (1061). Die größten Kupfer-Konzentrationen finden sich jeweils in der Substantia nigra (86,1061,1064) und im Corpus striatum (1061). Eine lokale Erhöhung des Kupfergehaltes im Gehirn findet sich stets beim hepato-lentikulären Syndrom (Morbus Wilson) (274). Bei dieser Erkrankung ist auch der Kupfergehalt der Leber und der Cornea auffallend erhöht. Zudem ist dabei regelmäßig die Urinausscheidung vermehrt. Sie beträgt dabei rund 180 μ g Kupfer pro Tag.

Der Kupfergehalt des Liquors erweist sich unbeeinflusst von Alter, Geschlecht und Krankheit (433).

Beim Säugling findet der relative Kupfermangel seinen Ausdruck in einer erhöhten Resorption, die auch unter Berücksichtigung der niederen Zufuhr wesentlich über der des Erwachsenen liegt (189). Wie schon erwähnt, ist die Kuhmilch

Tabelle 60: Kupferkonzentrationen einzelner Organe im Verlaufe der fetalen und kindlichen Entwicklung.

(148,149,150,198,243,317,466,558,641,744,775,802,874,896,931,1020,1021,1113,1173).

Fet					
Leber	0,99	- 5,72	- 25	mg/100g	Frisch-substanz
Niere		0,38			
Milz		0,38			
Erythrocyten	0,102	- 0,1135	- 0,125	mg/100ccm	
Serum	0,0195	- 0,04276	- 0,0557		
Neugeborener					
Leber	0,47	- 9	- 30,3	mg/100g	Frisch-substanz
Leber + Milz		4,2			
Augen	0,02	- 1,4	- 2,8		
Gehirn	0,079	- 0,402	- 0,584		
Milz		0,38			
Niere		0,38			
Lunge		0,37			
Erythrocyten	0,1	- 0,1125	- 0,125	mg/100ccm	
Blut	0,073	- 0,1047	- 0,135		
Serum	0,05	- 0,07	- 0,125		
Säugling 1-14 Tage					
Leber	3,65	- 5,522	- 7,5	mg/100	Frisch-substanz
Niere	0,218	- 0,437	- 0,743		
Gehirn		0,115			
Urin	0,006	- 0,007	- 0,008	mg/100ccm	
Kleinkind 2-24 Monate					
Herz	2,533	- 3,123	- 3,694	mg/100g	Frisch-substanz
Skelettmuskel	2,063	- 2,204	- 2,346		
Nebenniere		1,686			
Niere	0,337	- 1,646	- 5,252		
Lunge	0,975	- 1,049	- 1,122		
Leber	0,16	- 1,003	- 4,14		
Pankreas	0,169	- 0,571	- 0,972		
Milz		0,525			
Gehirn		0,269			

Tabelle 60: (Fortsetzung)

Kind 2-12 Jahre				
Leber	0,5	- 3,287	- 10,32	mg/100g Frisch-
Pankreas		2,571		substanz
Niere	0,655	- 0,871	- 1,086	
Lunge		0,432		
Skelettmuskel		0,393		
Urin	0,008	- 0,0111	- 0,014	mg/100ccm

-.--.-.-.-

Kupfer-ärmer als die Muttermilch (206,591,748). Dies ist besonders wichtig für Frühgeburten, Mehrlingsgeburten und Neugeborene mit Geburts-Untergewicht, da hierbei die Möglichkeit eines zu geringen Kupferdepots besteht. Aus der Milch läßt sich ein spezifisches Kupferprotein isolieren (207,466,703,791), das 0,19% Kupfer enthält (703). Darüber hinaus ist das Kupfer in der Milch auch an andere Eiweiße und geringgradig auch an Fette und Lipide locker gebunden.

Nach längerer Stillzeit erfolgt eine Erniedrigung des Kupfergehaltes der Muttermilch auf 30 - 70 $\mu\text{g}/100\text{ccm}$ (748). Besonders hohe Kupferwerte, im Durchschnitt 186 $\mu\text{g}/100\text{ccm}$ (748), weist die Muttermilch bei Mastitis auf (748). Bei dieser Erkrankung ist aber die Milch auch sonst qualitativ und quantitativ verschieden von der Normalmilch (748). Die Erhöhung der Kupferwerte bei der Mastitis-Milch stellt eine Parallele zur Serum-Kupfer-Erhöhung beim Infekt dar.

Im Gegensatz zur Leber zeigt die Niere keine wesentliche congenitale Kupferspeicherung (157). Neben der Leber spielt noch die Schilddrüse eine nicht näher bekannte Rolle im Kupferstoffwechsel (874). Insbesondere beeinflußt dieses Organ den Serum-Kupfer-Spiegel (874) dergestalt, daß bei Unterfunktion der Schilddrüse eine Erniedrigung (427,1140), bei Überfunktion eine Erhöhung des Serumkupfers (427,581,749,872,874, 1140) zu beobachten ist. Die Höhe des Serum-Kupfers erweist sich dabei linear abhängig von der Höhe des Grundumsatzes (427), der ja seinerseits ein Ausdruck des Funktionszustandes der Schilddrüse ist. Besonders auffällig ist dies bei

schwerer Thyreotoxikose, bei der ein sehr hoher Serum-Kupfer-Spiegel vorhanden ist, der nach Thyreoidektomie wieder zur Norm zurückkehrt, bzw. als Ausdruck einer nunmehrigen Unterfunktion der Restdrüse unter die Norm absinkt (427,581,749, 872,874,1140). Im einzelnen zeigte sich, daß das Thyroxin mit Kupfer einen ungiftigen und schwer löslichen Komplex bildet (77,423,1140) und dadurch inaktiviert wird (77,423,1140). Aus diesem Grund erweist sich Thyroxin, das zusammen mit Kupfer gegeben wird, als wirkungslos (427). Daneben verhindert das Kupfer auch die Wirkung von Urochrom, der Jauche-Kropfnose (423).

Innerhalb des Skelettsystems ist der Kupfergehalt sehr verschieden. So findet sich in den Rippen ein sehr hoher (150), in den Wirbelkörpern dagegen nur ein minimaler Kupfergehalt (150). Auffallenderweise enthalten die Milchzähne noch mehr Kupfer, als die an und für sich schon kupferreichen Zähne des zweiten Gebisses (611). Die Haut und ihre Anhangsgebilde sind in der Norm ebenfalls kupferreich (84,881).

Außerdem liegen Zusammenhänge nicht näher bekannter Natur zwischen dem Kupferstoffwechsel und den Nebennieren vor. Insbesondere die Adrenalinwirkung wird durch Kupfer in dem Sinne beeinflußt, daß das Hormon nunmehr verstärkt, aber zeitlich verkürzt zur Wirkung kommt. Dadurch lassen sich auch die Widersprüche in der Literatur erklären, die einmal von einer Hemmung (896), das anderemal von einer Intensivierung der Adrenalinwirkung (77) sprechen.

In allen Organen findet sich im Zellkern stets weniger Kupfer als im Cytoplasma (838). Im Zellplasma sind verschiedene Granula-Arten besonders stark Kupfer-haltig, (207,466), ohne daß dabei bis jetzt Gesetzmäßigkeiten entdeckt werden konnten.

Auch einzelne Vitamine haben Beziehungen zum Kupferstoffwechsel. Insbesondere die Wirkung des Vitamins B₁ (77,874,1044, 1122), ist an die Anwesenheit von Kupfer gebunden (874). Daneben liegen Beziehungen zum Vitamin C vor (77,687). So ist Kupfer in der Lage in Vitamin C Gegenwart anaerob zu oxydieren (687), wobei die Ascorbinsäure mitoxidiert wird (687). Nähere Einzelheiten über den Einfluß von Kupfer auf Vitamin B₁ und C, oder auch auf andere Vitamine, sind nicht bekannt.

Allgemein zeigt sich, daß Vitamin-reiche Organe auch reich sind an Schwermetallen, u.a. auch an Kupfer (874,1044).

Von den anderen Spurenelementen weisen vor allem Jod und Eisen Berührungspunkte mit dem Kupferhaushalt auf. Auch zu den übrigen Schwermetallen liegen Beziehungen vor. Im allgemeinen hat sich dabei innerhalb des Organismus eine feste Correlation der einzelnen Schwermetalle zueinander ausgebildet (591). So beträgt das Verhältnis von

Kupfer:Kobalt:Mangan:Zink:Eisen = 1:1:2,5:5:7 (364,874,1044).

Das Mangan verstärkt insbesondere die Kupferwirkung auf die Erythropoese und auf die Hämoglobinbildung (218).

Ein ganz besonderes Gleichgewicht liegt im Verhältnis von Molybdän zu Kupfer vor (703). Es läßt sich dabei von einem Kupfer:Molybdän-Antagonismus sprechen (206). Vor allem die Leber als Hauptort des Kupferstoffwechsels, weist eine ausgesprochene Kupfer-Molybdän-Balance auf (591,1153). Die Aufnahme von Molybdän reduziert das Kupferdepot der Leber (150,190,703), was sich durch ein Absinken des Leber-Kupfer-Gehaltes bemerkbar macht (703,874). Daneben kann durch Molybdän auch die Kupferkonzentration anderer Gewebe erniedrigt werden (703). Das Molybdän verhindert weiter die placentare Übertragung des Kupfers von der Mutter zum Fetus (703). Durch ein Molybdän-Überangebot kann so ein einfacher Kupfermangel kompliziert werden (703). Es hat den Anschein, als ob das Molybdän das Kupfer in einer für den Körper nicht mehr verwertbaren Form festlegen würde (874). Solange dabei genügend Kupfer zugeführt wird, stört das Molybdän den Kupferhaushalt aber nicht (874).

Andererseits wird durch die Blockierung des Kupfers durch das Molybdän dieses selbst entgiftet. Auf diese Weise kontrolliert das Kupfer die Molybdänwirkung (703) und verhütet die Molybdänvergiftung (1153), solange genügend Kupfer vorhanden ist. Insbesondere bekämpft es eine übermäßige Molybdänablagerung in der Leber (703) und ist in der Lage, eine bereits bestehende Molybdänvergiftung zu überwinden (734).

Neben der Verhinderung der Kupfer-speicherung, vor allem in der Leber, scheint die wesentlichste Wirkung des Molybdäns auch noch in einer Störung Kupfer-haltiger Fermentsysteme zu bestehen (874). Ähnlich dem Molybdän wirkt anorganischer Phos-

phor. Auch dieses zu den Makroelementen zählende Element stört in gleicher Weise den Kupferhaushalt (150,874), falls es nicht durch anderweitige Bindung vorher entgiftet werden kann.

Das Kupfer wirkt als Katalysator biochemischer Umsetzungen.

Das System $\text{Cu}^+/\text{Cu}^{++}$ stellt ein Redoxsystem dar (98,105,1078, 1140), das alleine, also ohne Bindung an einen organischen Träger, schon in der Lage ist, biochemische Umsetzungen zu beschleunigen, so z.B. die Cystein- (103,874) und die Ascorbinsäure-Oxydation (40,687,874). Dabei entstehen dann Cystin und Dehydroascorbinsäure (874).

Die meisten der durch Kupfer katalysierten biologischen Umsetzungen werden aber nicht durch Kupfer allein, sondern durch kupferhaltige Enzyme katalysiert. Im einzelnen sind bis heute folgende Enzyme bekannt (innerhalb des menschlichen Stoffwechsels), die durch Kupfer aktiviert werden:

Einfache Leber-Esterase (997)

Nierenphosphatase (670)

Muskel-Aldolase (265,1079)

Transpherasen

Glutamotranspherase (892)

Aspartotranspherase (892)

Redoxasen

Butyryl-Coenzym A-Dehydrase (423)

Phenoloxydasen (hier meist als natürlicher Aktivator)
(224,610,478,791,874,1020,1081)

Tyrosinase (98,105,207,241,265,297,388,591,619,736,938,
986,997,1044,1140)

Katecholase (105)

Serumkatecholase (933)

Kresolase

Polyphenolxydasen (98,105,241,265,274,297,344,388,577,
986,1044,1140,1147,1174)

Nierenpolyphenoloxydase (207,986)

Dihydroxyphenilalanin-Oxydase (DOPA-Oxydase) (86,388,
1021)

Ascorbinsäure-Oxydase (98,105,207,213,265,320,478,610,
791,986,997,1044,1140,1147)

Adrenalin-Oxydase (478,610,1044,1140,1147)

ist das Kupfer reversibel dissoziierbar (791), die Kupfer-Ab-spaltung aus der Ascorbinsäureoxydase dagegen ist irreversibel (213). Die Mono- und Polyphenoleoxydasen, ebenso wie die Ascorbinsäure- und die Adrenalin-Oxydase enthalten 0,2% Kupfer (105,577).

Die Polyphenoloxidasen verhalten sich dabei zum Hämocyanin, dem Blutfarbstoff der Mollusken (98,265), wie das Cytochrom zum Hämoglobin (265,577). In ihrem Aufbau scheinen die Phenoloxidasen den Häminen verwandte Kupferproteide zu sein. Die Nierenpolyphenoloxydase zeigt sich der rein pflanzlichen Laccase ähnlich (207,986) und wird deswegen häufig auch Nieren-Laccase genannt (207). Die Tyrosinase und die DOPA-Oxydase spielen eine Rolle bei der Pigmentbildung (150,591,736). Als Endprodukt entsteht dabei Melanin (86,149,1021,1064).

Ein Kupfer-Enzym der Haut, das bei der Hautbräunung durch Sonne und sonstige Strahlen beteiligt ist (736), ist wahrscheinlich mit der DOPA-Oxydase identisch. Dieses Kupferprotein enthält 0,1% Kupfer und hat ein Molekulargewicht von rund 200000 (736).

In der Haut und vor allem in den Haaren kann das Kupfer stets zusammen mit DOPA nachgewiesen werden (207,388). Ohne Kupfer ist eine Melaninbildung und damit eine normale Pigmentation unmöglich. Die senile Depigmentation der Haare entspricht einer Verminderung des Haarkupfergehaltes (150,1064). Bei Arbeitern in Kupferbergwerken kann darüber hinaus eine eigenartige Grünfärbung der Haare beobachtet werden (891). Kupfer wird dabei zunächst in der Cuproform in das Haarkeratin eingelagert, unter Sprengung der Schwefel-Schwefel-Bindung des Keratins (891). Diese Form ist zunächst rost- bis dunkelbraun (891). Durch Autoxydation geht das eingelagerte Kupfer in die Cupriform über, was zur Grünfärbung führt (891). Das Kupfer liegt dabei in einer nicht näher bekannten Komplexverbindung vor (891).

Auch im Gehirn spielt das Melanin und damit das Kupfer eine Rolle (150,1064). Hier ist der Farbstoff besonders in der Substantia nigra (150,1064), im Locus caeruleus der Brücke (150), im lateralen Vagus Kern (150) und in den Chromatophoren der Pia (150) lokalisiert. Empirisch konnte darüber hinaus festge-

stellt werden, daß das Kupfer zur Myelinisierung des ZNS unbedingt erforderlich ist (703). Ob und in welcher Weise diese Tatsache mit der Kupfer-katalysierten Melaninbildung im Gehirn zusammenhängt, ist noch völlig unklar.

Erwähnt sei noch, daß vereinzelt auch heute noch Hämin-Fermente als Kupferproteide bezeichnet werden. Das trifft vor allem für die Cytochromoxydase (158,207,265) und die Katalase (265,445) zu. Bei der Cytochromoxydase liegt der Grund für diesen Irrtum einmal darin, daß dieses Ferment fest an unlösliche Zellbestandteile gebunden ist (207), so daß die Reindarstellung des Enzyms großen Schwierigkeiten begegnet. Daneben sind die Eisenporphyrin-Fermente häufig mit kupferhaltigen Substanzen verunreinigt (265). So kann beispielsweise aus Pferdeleberkatalase, die etwa 0,085% Eisen und 0,02 - 0,03% Kupfer enthält (317), ein noch nicht näher bekanntes Kupferproteid abgetrennt werden (317), das aber keinen wesentlichen Katalasebestandteil darstellt (317) und über dessen Funktion nichts bekannt ist.

Ähnlich wie zum Aufbau des Hämoglobins ist das Kupfer auch zu Synthese aller übrigen körpereigenen Eisenporphyrinkomplexe erforderlich (32,207,317,388,703,748,874,1021,1140). Das Kupfer scheint dabei den Einbau des zentralen Eisenatoms zu katalysieren, wahrscheinlich als Bestandteil eines noch nicht näher bekannten Fermentes. So kann durch Kupfer die gesamte Oxydase-Aktivität des roten Knochenmarkes (84), nicht nur die Cytochrom-Oxydase-Aktivität (287,911), vermehrt werden. Möglicherweise geht der Einfluß des Kupfers auf die Hämoglobin- und Erythrocytenbildung (158) teilweise auf diese gesteigerte Oxydase-Aktivität zurück (287).

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die kupferhaltigen Oxydationsfermente im menschlichen Körper an Bedeutung weit hinter den entsprechenden Eisenfermenten zurückstehen (1084). Lediglich für den anaeroben Abbau, also für die Gärung, kommt ihnen dieselbe biologische Bedeutung zu, wie den Eisenfermenten beim aeroben Abbau.

Als weitere Einwirkung des Kupfers auf Fermente sind Fermenthemmungen beobachtet worden. Dabei ist es allerdings noch weitgehend unklar, ob diese auch dem Kupfer im Körper in seiner

dort vorliegenden geringen Konzentration zukommen. Im einzelnen werden Hemmungen durch Kupfer beschrieben für Carboxylasen (631), insbesondere für Hefecarboxylasen (631), für die Urease (786), für das Labferment (77) und für das Pepsin (77). Ferner werden die der Blutgerinnung dienenden Fermente, eventuell auch nur eines davon, durch Kupfer in ihrer Wirksamkeit eingeschränkt (77).

Auch die übrigen noch bekannten Einflüsse des Kupfers auf die Lebensvorgänge im Körper sind noch weitgehend ungeklärt. So zeigt das Kupfer eine Wirkung auf den Kohlehydratstoffwechsel im Sinne einer umgekehrten Adrenalinwirkung (744). Der Blutzucker bleibt aber dabei praktisch unbeeinflusst (896). Lediglich bei parenteraler Kupfer-Zufuhr konnte eine initiale Hyperglycämie ausgelöst werden, ähnlich der schon länger bekannten Wirkung von Zink (1098). Ohne einen direkten Einfluß auf die Regulation des Kohlehydratstoffwechsels zu besitzen (1140), weist das Kupfer also einen schwach antidiabetischen Effekt auf (1140).

Ferner ist eine antitoxische Wirkung des Kupfers im Körper bekannt (150,774,920,1140). Die entgiftende Kupferwirkung beruht vor allem auf einer Komplexbildung mit einzelnen toxischen Eiweißsubstanzen zu ungiftigen Komplexen. Diese Eigenschaft besitzen aber fast alle Schwermetalle (422) in mehr oder weniger ausgeprägtem Grad, vor allem innerhalb des RES (422). Eine besondere Rolle spielt diese antitoxische Kupferwirkung bei der Toxin- und Ferment-Bindung im Rahmen der Infektabwehr (77,317). So können beispielsweise durch 1-3mg Kupfer pro Tag zusätzlich gute Erfolge bei gynäkologischen Infektionen, insbesondere bei fieberhaften Aborten und puerperalen Komplikationen erzielt werden (216). Möglicherweise geht die Kupfer-Entgiftung von Toxinen mit Eiweißcharakter noch über die übliche Schwermetall-Entgiftung hinaus, da gezeigt werden konnte, daß Kupfer katalytisch im Eiweißmolekül die paramagnetischen Stickstoff-Atome in diamagnetische umwandelt (1140) und dadurch möglicherweise einen inneren Strukturwandel des Eiweißmoleküls einleitet.

Vereinzelnt wird auch behauptet, daß das Kupfer an der Antikörper-Bildung selbst beteiligt sei (317,1140). Ferner soll

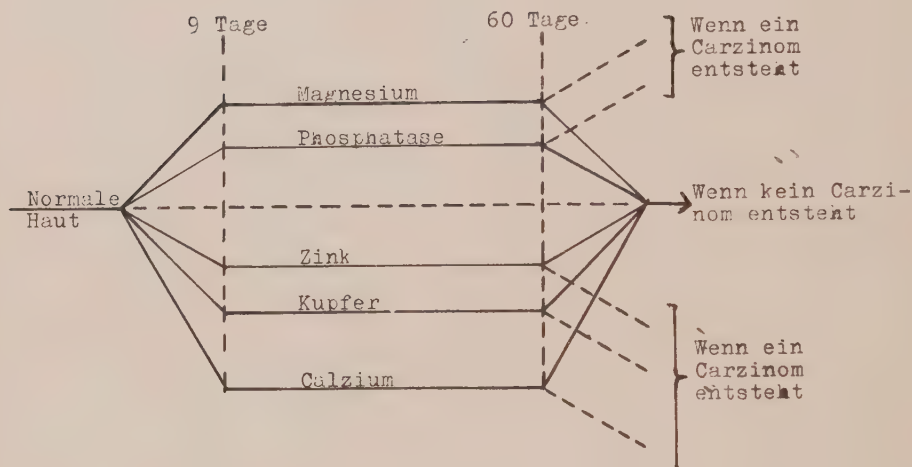
das Kupfer bereits die Toxinbildung seitens einzelner Bakterien verhindern, es also gar nicht erst zur Toxinausfuhr kommen lassen (317). Möglicherweise hängt mit der letzteren Beobachtung die Wachstumshehmende Wirkung des Kupfers auf die meisten Bakterien (1131) zusammen.

Eine besondere Bedeutung kommt dem Kupfer bei den Abwehrvorgängen bei der Tuberkulose zu. So zeigt sich eine spezielle Kupfer-Anlagerung in Geweben, die an Tuberkulose erkrankt waren (899). Das Kupfer erweist sich dabei als ausgesprochen Tbc-tropisch (899). Weiterhin konnte experimentell nachgewiesen werden, daß eine gesteigerte Kupferkonzentration im Gewebe den Tuberkulose-Infekt erschwert oder völlig unmöglich macht (317).

Auffällig sind auch die Zusammenhänge zwischen den Tumoren und dem Kupferstoffwechsel. Das Kupfer zeigt sich vermehrt in allen Melanomen (619) (durch den hohen Gehalt an DOPA-Oxydase und Tyrosinase (207)), ferner in Tumoren der Prostata (429) und des Uterus (429,896), sowie in ihren Metastasen (896). Alle übrigen Tumoren weisen einen normalen (429) oder gar subnormalen Kupfergehalt (273,348,1055) auf. Ausnahmen bilden hier nur die Tumornekrosen (429), die wie alle anderen Nekrosen einen sehr hohen Kupfergehalt aufweisen. Sieht man von diesen Nekrosen, sowie von den vorerwähnten Tumoren ab, so zeigt sich, daß mit zunehmendem Alter des Tumors sein Kupfergehalt abnimmt (223). Im einzelnen werden bei Tumoren Kupferkonzentrationen von 0,05 - 3 mg/100g Frischsubstanz gefunden (223).

Einerseits ist das Kupfer für die Tumorzelle lebensnotwendig, da es als Katalysator der Gärung (896) für den Tumorstoffwechsel einen weit stärkeren Einfluß hat, als für den der Normal-Zelle. Daneben aber wird durch eine zu hohe Kupferkonzentration durch Hemmung wasserstoffübertragender Stoffe ähnlich wie bei Kobalt eine Aredoxie erzeugt (405). Dadurch kann Kupfer ebenso wie Kobalt cytostatisch (405), aber nie cytocid wirken. Die Abbildung 56 (S. 350) zeigt als Beispiel das Verhalten des Kupfers beim Methylcholangienkrebs der Haut, zusammen mit anderen biologischen Wirkstoffen. Ein ausgesprochener Kupfermangel konnte bisher beim Erwach-

Abbildung 56: Verhalten einzelner Komponenten beim Methyl-Cholandren-Carzinom der Haut (Nach Lit. 348).



---.---.---.---.---

senen mit Sicherheit noch nicht nachgewiesen werden (158,403, 413,832,909). Beim Kind (124,832), insbesondere beim Säugling (158,403) läßt sich dagegen ein Kupfermangel-Zustand einwandfrei identifizieren (2). Die Ursache dafür ist einmal in dem erhöhtem Bedarf während des Wachstums zu sehen, andererseits in der Kupfer-armen Ernährung dieser Epoche (832). Da die Ziegenmilch besonders Kupfer-arm ist, hat sich die sogenannte Ziegenmilchanämie des Säuglings als ausgesprochene Kupfer-Mangel-Anämie herausgestellt. Als zusätzliches Moment muß eine mangelhafte Füllung der kindlichen Kupferdepots bei der Geburt mit beachtet werden. Im Vordergrund eines derartigen Kupfermangels steht eine hypochrome Anämie (206,249,287,413,794,900,

1140), ähnlich der Eisenmangel-Anämie. Ein zusätzlicher Eisenmangel kann das Bild der Erkrankungen wesentlich steigern (312).

Außerdem zeigt sich eine Abnahme der normalen Konzentration an Eisenporphyrin-Fermenten in den Körperzellen (32,206,1140). Daneben finden sich Appetitmangel (413), Abmagerung (287,413), Wachstumshehmung (413) und auffallend häufig Spontanfrakturen (413). Im Tierversuch können diese Erscheinungen bis zum Tod des Versuchstieres gesteigert werden (287,413). Zusätzlich findet sich bei Tierversuchen regelmäßig eine Kupfer-Mangel-Sterilität (413). Während des Kupfermangels weist das Knochenmark eine besonders starke gegenüber der Norm erhöhte Kupfer-Affinität auf. Da das Kupfer auch bei der Haarpigmentation eine Rolle spielt (287,748), wirkt sich sein Mangel in Form ungenügender Pigmentation (206,703) oder im Extremfall als Haarausfall aus.

Logischerweise können die Erscheinungen des Kupfermangels nur durch Kupfer-Zufuhr behoben werden (403,1140). Andere Spurenelemente, so z.B. Eisen, Kobalt, Mangan oder Zink, erweisen sich als wirkungslos (312,317,413). Experimentell kann ein Kupfermangel bei allen untersuchten Säugetieren ausgelöst werden (Hund (312,794), Katze, Ratte (206,287,303,403,900), Kaninchen (287), Meerschweinchen, Schaf (287) und Rind (287)). Bei Schaf und Rind kommt ein Kupfermangel auch in der Natur vor und ist unter vielerlei Bezeichnungen, ähnlich wie beim Kobaltmangel, je nach Gegend und Autor, beschrieben. Wie schon beim Kobalt erwähnt wurde, handelt es sich dabei häufig nicht um einen reinen Kupfermangel, sondern um einen kombinierten, wie etwa den kombinierten Kupfer-Kobalt-Mangel. Es sei darauf hingewiesen, daß ein Kupfermangel auch durch ein Überangebot an Molybdän im Futter beobachtet werden kann.

Beim Rind und Schaf werden vorwiegend Jungtiere von der Erkrankung betroffen. Neben der Anämie finden sich bei ihnen vor allem auch noch Erscheinungen seitens des ZNS (287,1095), das bei Kupfermangel eine Unterentwicklung der weißen Substanz aufweist (287). Als Auswirkung dieses Mangels treten Paralyse (287), Erblindung (287) und Ataxie (317) auf.

Für den einfachen oder kombinierten Kupfermangel bei Wiederkäuern finden sich folgende Bezeichnungen:

- Ataxie junger Lämmer (England) (317),
- Coast Disease (Kobalt + Kupfer-Mangel) (287),
- England-Swayback (317)
- Enzootic Ataxie (591)
- Enzootic Marasmus (873,1095), (Kobalt + Kupfer-Mangel) (1095),
- Entmarkungskrankheit der Schafe (303)
- Falling Disease (287,591)
- Lecksucht (317,802,872,873,874,1140) (Sammelbegriff, der auch auf andere Mangelkrankheiten angewandt wird) (317,872,873,874),
- Lecksucht bei Heidemoorkrankheit des Bodens (873)
- Peat Scours (874)
- Peru-Renguera (317)
- Steely Wool (874)
- Swayback (317,874)
- Sudden Death (287)
- Wasting Disease (287,873) (Kobalt + Kupfer-Mangel) (287).

Lanthan: Siehe Seltene Erden!

Lithium: Li, OZ 3 ;

Lithium liegt in einer Konzentration von ca. 0,003 % in der Erdoberfläche vor (466,544,1188). Über seine Konzentration im menschlichen Körper sind keine Angaben vorhanden. Quantitativ wurde das Element bisher in der Leber (198,591,974) und der Lunge (32,466,591) mit je 0,4 mg /100g Frischsubstanz nachgewiesen. Qualitativ kann es ferner nachgewiesen werden in Blut (77,431,920,974), Galle (974), Gehirn (832), Magensaft (524), Milz (874,974), Muttermilch (220,287,1173), Niere, Knochen (198,611,974), Schilddrüse (198), Serum, Speichel (524), Zahn (198,611,974), ferner im Urin (524) und im Kot.

Die normale Nahrung ist im allgemeinen Lithium-reich. Sie enthält im Durchschnitt 1 - 3mg Lithium je Tag (591). Nur etwa

25 % dieser Menge gelangen zur Resorption (524). Im Vordergrund der Lithium-Aufnahme in den Körper steht der Magen-Darm-Trakt. Über andere Resorptionswege ist nicht bekannt, doch darf ihre Existenz angenommen werden. Soweit das mit der Nahrung zugeführte Lithium überhaupt zur Resorption gelangt, erfolgt dies im Magen-Darm-Kanal relativ rasch und ungestört (974). Pathologische Einflüsse darauf sind unbekannt. Die Hauptausscheidung geht über die Nieren (524,591,874,974). Daneben wird nur ein geringer Teil durch die Galle ausgeschieden (974). Die Exkretion durch die Darmschleimhaut (77) ist minimal. Der Hauptteil des Kot-Lithiums kommt aus der Galle und vor allem aus nicht resorbiertem Nahrungs-Lithium. In der Tabelle 61 sind die Ausscheidungswerte zusammengefaßt, soweit sie bekannt sind.

Tabelle 61: Lithium-Ausscheidung (524,591).

Kot	0,7 - 1,35 - 2 mg/Tag
Urin	0,61 - 0,66 - 0,7 mg/Tag

-.--.-.-.-.-.-

In pathologischen Fällen können in der Leber 0,17 - 0,295 - 0,42 mg Lithium / 100g Frischsubstanz gefunden werden (198). Im allgemeinen wird stets die Lunge als das Lithium-reichste Organ angesehen (32,466,874). Im Knochen und im Zahn findet sich Lithium stets an Phosphorsäure gebunden (611). Ebenfalls an Phosphorsäure gebunden läßt sich das Element im Oxyhämoglobin nachweisen (611). Möglicherweise ist diese Form die Transportform des Lithiums im Körper.

Eindeutige Untersuchungsergebnisse über die Funktion des Lithiums im Körper liegen nicht vor. Aus diesem Grund wird das Lithium vielfach als indifferentes Spurenelement beim Menschen bezeichnet, wobei seine bedeutende Rolle im Stoffwechselgeschehen der Pflanze und auch niederer Tiere unbestritten bleibt. Andererseits wird aber ohne nähere Begründung vereinzelt ein Minimalbedarf des Körpers an Lithium angegeben, meist in der Größenordnung von 10 µg/Tag.

Lithium ist in der Lage, Natrium und auch Kalium teilweise und unvollständig zu ersetzen (974). So aktiviert Lithiumchlorid

ebenso wie Natriumchlorid die Speichelamylase (997), wobei allerdings der wesentliche Teil der Aktivierungswirkung durch das Chlorid-Ion bedingt ist. Auch am überlebenden Froschherzen kann diese teilweise Ersetzbarkeit nachgewiesen werden (974). Als Nebenwirkung erhöht Lithium die Viskosität und senkt umgekehrt die Rigidität der Nucleohistone (813). Eine Bedeutung im menschlichen Stoffwechsel kommt dem Lithium möglicherweise auch zu bei der Löslichmachung sonst unlöslicher Substanzen, z.B. der Harnsäure. Daneben übt das Element auf eine Anzahl von Lebensvorgängen einen ausgesprochen hemmenden Einfluß aus.

So wird von ihm die Atmung und die Gärung eingeschränkt. Zusätzlich hemmt es einzelne Fermentprozesse, so die fermentative Dehydrierung der Hexose-mono- und der Hexose-diphosphorsäure (626). Auch auf Bakterien zeigt das Lithium eine spezifische Wirkung (874). Hier kommt es zur Aufquellung sowie zur Bildung von Riesenzellen und von Schleim (874). Diese Lithiumwirkung beruht wahrscheinlich auf der starken Hydratation des Lithium-Ions (874).

Innerhalb des Tierreiches ist am auffälligsten die Lithiumwirkung auf sehr junge Entwicklungsstadien niederer Tiere, vor allem von Stachelhäutern und Schnecken (809). Am weitesten ist hier die Lithiumwirkung auf See-Igel-Eier erforscht (625, 626, 805, 874, 1020). In einer Konzentration von etwas über 2mg/100 ccm dem Meerwasser zugefügt (805), verursacht es bei den erwähnten Tieren eine charakteristische teratologische Entwicklung (809, 1020). Allerdings tritt diese Wirkung nur vor dem 12. Teilungsstadium ein (626). Ältere Entwicklungsformen entwickeln sich normal weiter. Die kurze Periode der maximalen Empfindlichkeit liegt am Ende des vierzelligen Stadiums (809). Im wesentlichen beruht auch hier die Lithiumwirkung auf einer Hemmung der Atmung (625, 626).

Genauer betrachtet ist die Zunahme der Atmungs-Intensität gehemmt (625, 626); die einmal bestehende Atmungsintensität wird dabei nicht herabgesetzt (625, 626). Neben dieser Atmungshemmung wirkt das Lithium auch noch auf das plasmatische Kolloid (805), wobei es auch hier zur Aufquellung, sowie zur Schleim- und Riesenzell-Bildung kommt. Als Ausdruck der gesamten Li-

thiumwirkung, die möglicherweise durch die Hemmung der Kohlenhydrat-Oxydation verstärkt oder ausgelöst wird (626), zeigt sich im Endeffekt eine Förderung des vegetativen (930) und eine Hemmung des animalen Prinzips des Embryo. Dabei ist es noch unklar, ob eine rein provegetative, eine rein antianimalische oder eine Kombination beider Wirkungen vorliegt (626). Allgemein spricht man von einer Vegetalisierung (626). Aus Teilen, die sich normalerweise zu Ektoderm weiterbilden, entsteht nunmehr Endoderm (805).

Bei älteren Individuen treten keine Mißbildungen mehr auf. Hier hemmt das Lithium nur noch die Zunahme der Atmungsintensität (625,626).

Hypothetisch werden diese Ergebnisse auch auf den Stoffwechsel beim Menschen übertragen. In der Lunge wäre die Anwesenheit eines Faktors zweckmäßig, der einerseits die Atmungsintensität des Lungengewebes selbst einschränkt, andererseits die Schleimbildung fördert. Da nun die Lunge mit das Lithiumreichste Organ des menschlichen Körpers darstellt, ist eine Hypothese in dieser Hinsicht sehr verlockend, aber bisher durch keinerlei Versuchsergebnisse gerechtfertigt. Es sei nochmals darauf hingewiesen, daß sich die bisherigen Forschungsergebnisse über Lithium-Stoffwechsel-Wirkungen ausschließlich auf Bakterien und niedere Tieren beschränken.

Zusammenfassend kann man sagen, daß die Bedeutung des Lithiums im menschlichen Körper, falls eine solche besteht, uns heute noch unbekannt ist (974). Aus dieser Tatsache unseres Nichtwissens kann aber andererseits nicht der Schluß gezogen werden, daß das Lithium für den Körper bedeutungslos sei (49,591).

Lutetium: Siehe Seltene Erden!

Mangan: Mn, OZ 25 ;

Mangan kommt in der Erdoberfläche in einer Konzentration von rund 0,09% vor (364,466,1188). Die Konzentration des Elementes im menschlichen Körper ist mit durchschnittlich 0,00175% wesentlich geringer. Die Tabelle 62 und die Abbildung 57 (S.356 u. 358) zeigen den Mangangehalt einzelner Organe und Körper-

Tabelle 62: Mangangehalt des Körpers, der Organe und der Körperflüssigkeiten (2,32,88,107,157,198,237,250, 274,316,364,388,398,431,466,478,582,591,718,775, 784,791,797,832,874,955,1020,1122,1123,1124,1126, 1127,1140,1173,1188)

Körper	0,00003 - 0,00175 - 0,01	%
Körper	21 - 1226 - 7000	mg
Knochen	0,17 - 0,42 - 1,64	mg/100g Frisch-
Herz	0,032 - 0,28 - 0,4	substanz
Nebenniere	(0) - 0,251 - 0,322	
Thymus	0,025 - 0,207 - 0,35	
Leber	0,01 - 0,191 - 0,496	
Hypophyse	(0) - 0,154 - 1,54	
Haut	0,14	
Lunge	0,022 - 0,104 - 0,152	
Niere	0,026 - 0,099 - 0,17	
Pankreas	0,076	
Skelettmuskel	0,008 - 0,058 - 0,24	
Darm	0,035	
Ganglion (Nerv)	0,035	
Milz	0,02 - 0,031 - 0,05	
Gehirn	0,03	
Magen	0,03	
Galle	0,003 - 0,07 - 0,11	mg/100ccm
Muttermilch	0,0007 - 0,0169 - (0,05)	
Blut	0,0001 - 0,0148 - 0,13	
Serum	0,0001 - 0,0069 - 0,03	
Schweiß	0,0032 - 0,00553 - 0,0074	
Urin	(0) - 0,001 - 0,002	

-.-.-.-.-

flüssigkeiten. Qualitativ kann Mangan ferner nachgewiesen werden in Auge (291), Fingernägel (0,72% der Asche) (198), Knochenmark (84), Hoden (797), Lymphknoten (775), Placenta (111, 955), Schilddrüse (198,775), Speicheldrüsen (198,581,591,737), Uterus (198,466), Zahn (198,611), Zirbeldrüse (797), außerdem

in Gallensteinen (466) und im Kot (84,388,591,1110). Die Angaben über den durchschnittlichen Mangangehalt der Nahrung schwanken zwischen 4 - 6,05 - 10 mg / Tag (581,591,775). Nur ein geringer Teil des Nahrungsmangan kommt zur Resorption (388). Der größte Teil wird mit dem Kot wieder ausgeschieden (84,388). Dies gilt vor allem bei Überfütterung mit Manganreicher Nahrung (775). Nicht im Einklang damit stehen die Angaben über den Manganbedarf des Körpers, der mit 1,4 - 3,76 - 5,5 mg / Tag angegeben wird, entsprechend 0,02 - 0,054 - 0,079 mg / kg / Tag. (kg Körpergewicht) (2,274,430,591,777, 791). Da ein sehr großer Teil des Nahrungs-Mangan nachweislich den Körper ungenützt wieder verläßt (84,388), müßten schon bei normaler Ernährung ein Mangan-Defizit und damit Mangelerscheinungen beim Menschen auftreten. Ein derartiger Mangel ist aber unbekannt, so daß zweifelsohne die angegebenen Bedarfsmengen zu hoch sind. Über den Ort der Resorption und über den Resorptionsvorgang selbst ist nichts bekannt. Es hat den Anschein, als ob das resorbierte Mangan nach einem bestimmten, noch nicht näher erforschten Verteilerschlüssel im Körper verteilt wird, der kaum beeinflusbar ist (1140). Auch die im Blut und Serum vorliegende Form des Mangans, die vermutliche Transportform, ist noch nicht erforscht (478).

Innerhalb der einzelnen Zelle ist die Mitochondrien-Fraktion der Hauptort für die Mangan-Aufnahme (677), entsprechend der Bedeutung des Mangans für den intermediären Zellstoffwechsel.

Die Speichermöglichkeit des Körpers für Mangan ist nur gering (591,610,842). Eine geringgradige Retention findet sich vor allem im Knochen (84,775) und in der Leber (84,107,135,282, 287,388,466,737,775,955,1110,1126), daneben aber auch in allen bisher untersuchten endokrinen Drüsen (Pankreas (282), Schilddrüse (737,1140), Nebenniere (282), Thymus (1126)), ferner in den der Fortpflanzung dienenden Organen (466), insbesondere im Uterus (466) und im Hoden, sowie in der Niere (282,388, 466,737,955), der Haut (84), den Lymphknoten (775) und der Muskulatur (84). Besonders hoch ist der Mangangehalt des Uterus während der Gravidität (466).

Abbildung 57 : Mangangehalt der Organe und der Körperflüssigkeiten.¹⁾

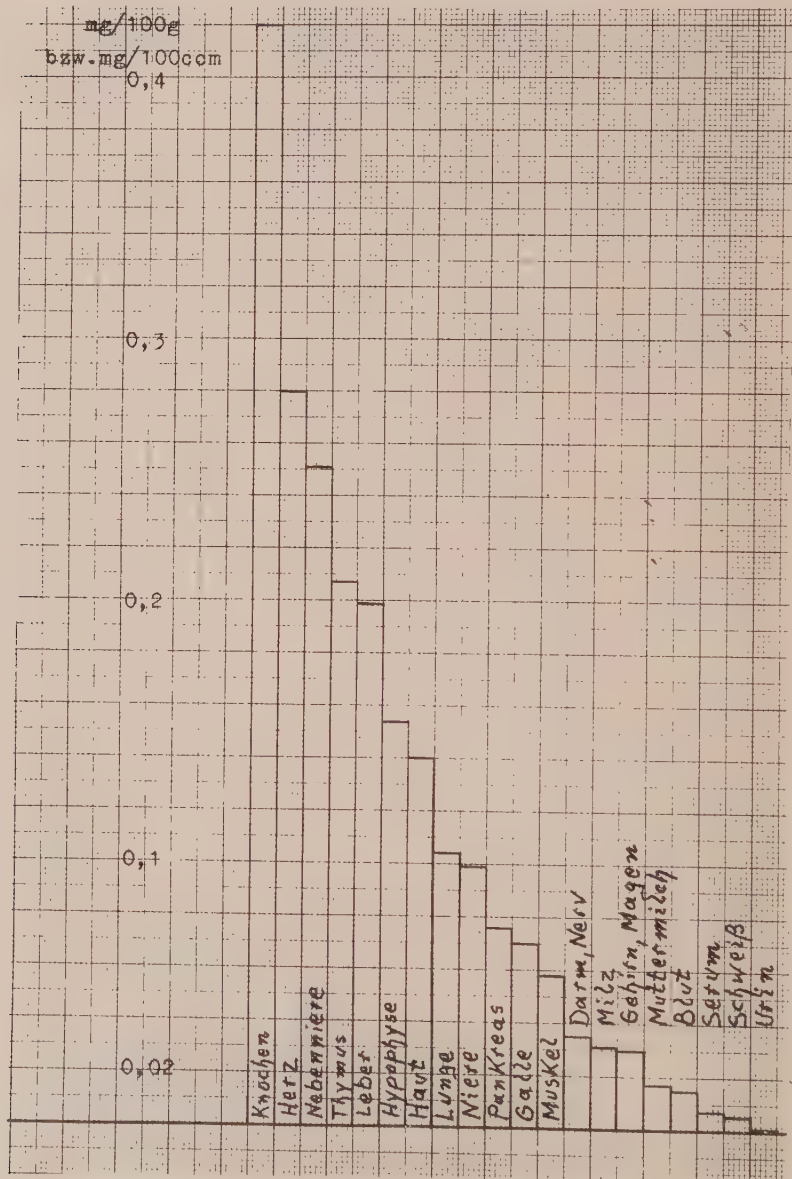


Abbildung 57: (Fortsetzung)

Anmerkung 1): Die für den Körper-Mangan-Gehalt in der Literatur angegebenen Werte liegen offensichtlich zu hoch, wie der Vergleich der Werte in der Tabelle 62 zeigt. Aus diesem Grund werden sie in der Abbildung 57 nicht mit berücksichtigt.

-.--.-.-.-

Wie die Tabelle 63 zeigt, ist die Ausscheidung durch die Nieren nur minimal (84,524,874). Der Großteil, etwa 50-75 % (388), wird über die Leber mit der Galle ausgeschieden (388,398). Beachtlich ist auch die starke Ausscheidung durch die Speicheldrüsen (581,591) und durch den Schweiß. Der Rest wird abgesehen von der geringfügigen Urinausscheidung vorwiegend durch die Darmwand selbst eliminiert (77,524,591,1179). Die Ausscheidung des einmal resorbierten Mangans erfolgt ebenso langsam (135), wie die Resorption. Infolge der geringen Resorption erscheinen rund 90 % des zugeführten Mangans im Kot (84).

Tabelle 63: Mangan-Ausscheidung (591).

Urin	0,01 - 0,015 - 0,02	mg/Tag
Kot	3,5 - 4 - 4,5	mg/Tag

-.--.-.-.-

Obwohl für die einzelnen Organe Schwankungen im Gehalt festgestellt werden konnten, ließ sich eine Alters- (106,157,1127) oder Geschlechtsabhängigkeit (1123,1124,1127) dieser Schwankungen nicht nachweisen.

Während der Fetalzeit steigt der Mangangehalt der Leber fortlaufend an (198). Nach der Geburt weist die Leber bereits dieselben Schwankungen auf, wie beim Erwachsenen (198). Das Mangan geht während der Schwangerschaft diaplacentar auf den Fetus über (111,955). Der Neugeborene bringt einen geringen Mangenvorrat mit (466), der allerdings dem Vorrat an anderen Spurenelementen gegenüber minimal ist.

Erwähnt sei noch, daß die Ernährung des Säuglings mit Kuhmilch keine Mangan-Mangelernährung darstellt, weil die Kuhmilch mit 40,4 - 80,5 - 120,5 $\mu\text{g}/100\text{ccm}$ (214) mehr Mangan enthält als die Muttermilch.

Die Hauptfunktion des Mangans im Körper besteht in seiner spezifischen Wirkung auf Fermente und Fermentsysteme. Teilweise zeigt sich dabei eine gegenseitige Ersetzbarkeit. Vor allem Magnesium und Mangan können häufig miteinander ausgetauscht werden, ohne dabei die Fermentwirksamkeit zu verändern (105, 346, 562, 567, 905, 950). Aber auch zu Zink, Kobalt, Eisen und anderen Spurenelementen bestehen oft ähnlich Beziehungen (567, 791, 832), wie zum Magnesium im Hinblick auf die gegenseitige Ersetzbarkeit. Die Frage nach dem natürlichen Aktivator im Körper ist deshalb häufig überhaupt nicht oder nur sehr schwierig zu beantworten. Durch seine wesentlich höhere Konzentration im Körper dürfte dem Magnesium in allen Fällen der gleichartigen Wirksamkeit wohl die häufigere Aktivierung zukommen (105). Die folgende Übersicht enthält alle bisher bekannten Fermente im menschlichen Körper, die durch Mangan aktivierbar sind.

Esterasen (1140)

Phosphatasen (32, 50, 51, 119, 274, 287, 567, 581, 591, 669, 670, 671, 791, 839, 872, 874, 873, 1122, 1161)

Nierenphosphatasen (670)

Gehirnphosphatasen (119)

Serumphosphatasen (1140)

Alkalische Phosphatasen (50, 344, 829, 874)

Alkalische Phosphatase I (182)

Alkalische Phosphatase II (182, 183, 185)

Alkalische Serumphosphatase (1140)

Alkalische Nierenphosphatase (207, 781)

Neutrale Phosphatasen (1140)

Neutrale Serumphosphatase (1140)

Saure Phosphatasen (344)

Saure Prostataphosphatase (762)

Saure Muskelphosphatase (344)

Saure Erythrocytenphosphatase (344)

Meta-Phosphatase (51, 52)

Pyro-Phosphatase (52)

Glycero-Phosphatase (51, 52)

Phosphoprotein-Phosphatase (269)

Adenosintriphosphatasen (529, 591)

Adenylpyrophosphatase (207)

Carbohydrasen

Mucopolysaccharase (1140)

Amidasen (1140)

Arginase (natürlicher Aktivator)(2,32,52,207,227,
238,239,240,241,274,286,287,344,388,414,567,580,
591,592,671,777,791,827,872,874,943,986,997,1015,
1020,1140)

Leberarginase (227,487,997)

D-Arginase (581,874)

Proteasen (1140)

Peptidasen (53,92,274,344,581,654,660,662,664,791,917)

L-Peptidasen (54,657,659,872,874)

D-Peptidasen (54,55,658,659,872,874)

D,L-Peptidasen (54,659,874)

Serumpeptidasen (654,609)

Leberpeptidasen

Leber-L-Peptidasen (659)

Leber-D-Peptidasen (659)

Nierenpeptidasen

Nieren-L-Peptidasen (659)

Nieren-D-Peptidasen (659)

Dipeptidasen (2,94,241,344,663,737,986)

Serum-Dipeptidasen (3,655)

Anaero-Dipeptidase (653)

Leucylglycin(di)peptidase (656,657,986)

Glycyl-L-Leucin(di)peptidase (946,948)

Glycylglycin(di)peptidase (344,948)

Carnosinase (381,948)

Aminoexopeptidasen (344,567)

L-Leucylaminoexopeptidase (315,944,948,950)

Carboxyexopeptidasen (344)

Leucylpeptidasen (92,93,344,986,997)

D,L-Leucylpeptidasen (344,657)

L-Leucylglycylglycinpeptidase (917)

Polypeptidasen (2,274)

Prolinpeptidasen

Prolinase (315,986,997)

Prolidase (344,944,948,986,997,1140)

Proteinasen

Gewebe-Proteinasen (445)

Desoxyribonuclease (997)

Phosphotransferasen (344,671,834,1081)

Muskelphosphorylase (193,344)

Adenosinphosphorylase (Adenosinkinase) (173,230)

Redoxasen (1140)

Oxydasen

Codehydrogenase I und II (997)

Fettsäureoxydase (791)

Citricodehydrogenase (Isozitronensäuredehydrogenase) (2,207,344,648,986)

Dioxymalleinsäureoxydase (581,872,874)

Carboxylasen (207,346,562,591,631,905,1140)

Oxalessigsäure-Decarboxylase (β -Carboxylase) (967, 997)

Oxalbernsteinsäure-Decarboxylase (765)

Apfelsäure-Decarboxylase (758,1049)

Brenztraubensäure-Decarboxylase (207,591)

Dehydratasen

Enolase (207,344,591,986,1081)

Carboanhydratase (1140)

Phosphoglucomutase (207,495,591,905,986,997,1140)

Ein Teil der von Mangan-aktivierten Fermenten gezeigten Wirkungen wird auch durch anorganisches Mangan, beispielsweise Manganhydroxyd, ausgelöst (49,344), wenn auch in weniger starkem Maße. Neben den oben erwähnten Fermenten ist Mangan mit großer Wahrscheinlichkeit noch bei einer ganzen Anzahl noch nicht rein dargestellter Fermente beteiligt (344). Die Fähigkeit des Mangans, seine Wertigkeit ähnlich dem Eisen zu wechseln (Mn^{++}/Mn^{+++}) (596,1140) stellt den Schlüssel zum Verständnis der Bedeutung des Mangans im Fermentgeschehen dar. Weiterhin bedingt seine starke Polarisierbarkeit (1010), die ihm als Element der Nebengruppen des Periodischen Systems zukommt (1010), seine hervorragende biochemische Wirkung (1010). Im einzelnen ist bekannt, daß die Phosphatasen, Amidasen und

Peptidasen, soweit sie oben erwähnt wurden, reversibel dissoziierbares Mangan enthalten (791). Dabei erweist sich die Aktivität der Arginase stark milieuabhängig. Durch Mangan, den natürlichen Aktivator, kann das Ferment noch in einer Verdünnung von $1/300000$ Mol aktiviert werden (238,567,791,986). Das Aktivierungsoptimum liegt dabei bei pH 10 (567). Wie die Abbildung 58 (S. 364) zeigt, wird das Ferment auch durch andere Elemente aktiviert (567,791), deren pH-Optimum allerdings von dem des Mangans verschieden ist (567). Bei der Aktivierung der Peptidasen durch Mangan ist häufig noch zusätzlich Cystein erforderlich (658), um die volle Fermentaktivität zu erreichen. Die an sich zu erwartende Hemmung der Peptidasen durch das Cystein wird dabei durch das Mangan verhindert (798). Die Serum-Di-Peptidasen erweisen sich im Alter durch Mangan weniger aktivierbar als bei jüngeren Personen (3). Die Abbildung 59 (S. 365) zeigt als Beispiel einer Fermentaktivierung durch Mangan die Aktivierung der Leucylpeptidase durch dieses Element.

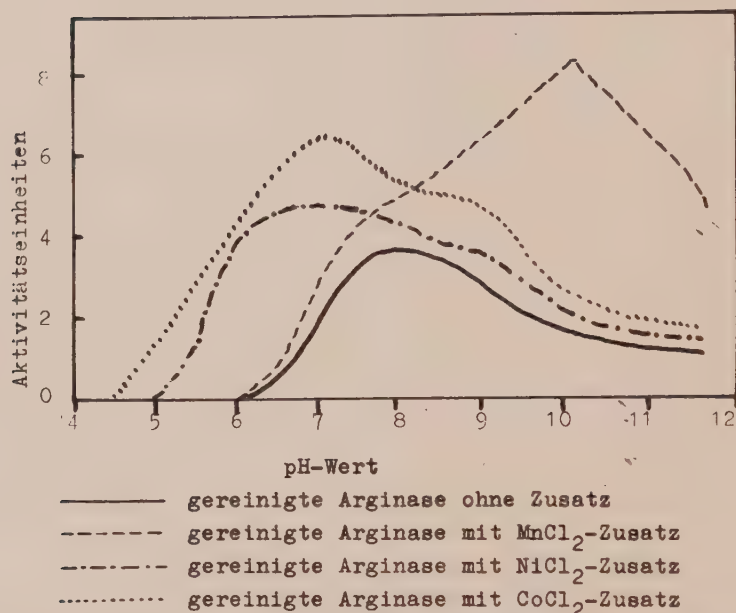
Die Citricodehydrogenase bedarf zu ihrer Aktivität neben Mangan (oder Magnesium) noch der Codehydrogenase II (344,986). In einigen Carboxylasen ist neben Mangan noch Aneurin-Diphosphat enthalten (562).

Erwähnt sei noch, daß früher vielfach die Polyphenoloxidasen, insbesondere die Laccase (105,107), als Manganproteide betrachtet wurden (105). Inzwischen hat sich aber das Kupfer als das zentrale Atom dieser Fermente nachweisen lassen. Die veraltete Anschauungen von der Mangan-Natur dieser Fermente findet sich aber vereinzelt auch in neueren Veröffentlichungen (107,263).

Neben der direkten Aktivierung vieler Fermente durch Mangan muß vermutet werden, daß eine Anzahl von Fermenten durch Mangan nur indirekt aktiviert werden. Anlaß dazu gibt die Tatsache, daß das Mangan eine Reihe von Fermentinhibitoren, z. B. das bereits erwähnte Cystein, eindeutig an ihrer Wirkung hindert (798). So ist das Mangan auch in der Lage, die Fluoridhemmung vieler Enzyme weitgehend aufzuheben (905).

Weiterhin sind noch fermenthemmende Wirkungen des Mangans bekannt. So hemmt es die Phospholipid-Oxydation durch das Leber-

Abbildung 58: pH-Aktivitätskurve der Leberarginase.
(Nach Lit. 414).



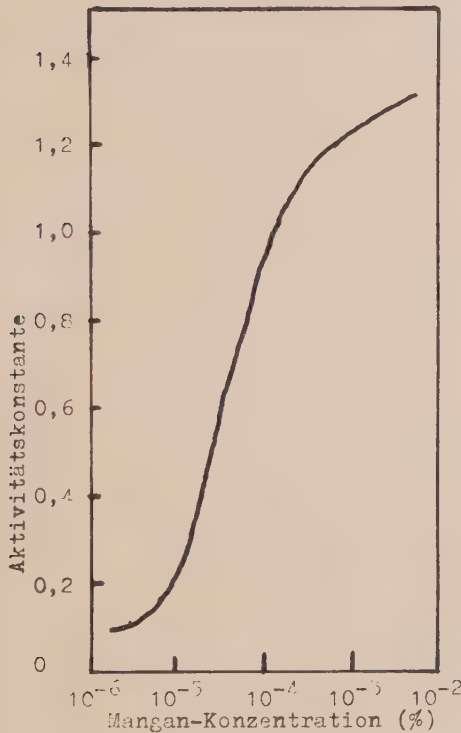
(1 Aktivitätseinheit entspricht dem Verbrauch von 1ccm 0,02 n Salzsäure).

protein-Vanadium-System (102) und die Cysteinoxydation durch Leberprotein (102).

Der Einfluß des Mangans auf einzelne Fermente ist häufig auch die Erklärung für die spezielle Manganwirkung auf den Stoffwechsel einzelner Organe oder Organsysteme.

So ergibt sich die Notwendigkeit des Mangans für die Knochenbildung (874, 1122, 1140) durch seine Aktivierungseigenschaften für die Phosphatasen. Diese Fermente regeln den Phosphor- und indirekt auch den Calciumstoffwechsel, insbesondere den Einbau dieser Mineralien in die Knochen- und Zahn-Hartsubstanz (1140). Auf diese Weise lassen sich die durch Manganmangel

Abbildung 59: Aktivierung der Leucylpeptidase durch Mangan.
(Nach Lit. 950).



Die Aktivitätskonstante K entspricht der Relation

$$K = \frac{x}{(Mn^{++}) \cdot (a-x)} ;$$

Dabei bedeuten

a : Maximale Fermentaktivität;

(Mn^{++}) : Konzentration der Mangani-
onen;

x : Aktivität des
Fermentes bei
der gegebenen
Mangankonzentra-
tion.

---.---.---.---.---

hervorgerufenen (manganopriven) Skelettveränderungen erklären (1140). Andererseits zeigt ein Mangan-Überangebot während der Entwicklung rachitisähnliche Bilder, besonders am Zahn (611). Das Mangan kann dabei das Calcium im Apatitgitter ersetzen (611), ohne daß dadurch die Apatitkristalle verändert werden (611).

Wesentlich ist auch der Einfluß des Mangans auf die Blutbildung (274). Ähnlich anderen Schwermetallen wirkt es als unspezifisches Knochenmarks-Reizmittel (158,165,403,404). Es dient deshalb häufig als Adjuvans bei der Behandlung hypochromer

Anämien (403). Das Mangan wirkt dabei vor allem auf die Häoglobinsynthese (158,218,282,302,364,388,403,1095,1127,1140,1161), allerdings schwächer als Kupfer (403). In dieser Hinsicht gleicht seine Wirkung der des Kobalts (1095). Davon unabhängig begünstigt das Mangan ganz allgemein die Eisen-Ausnützung (388,404,751).

Im Körper erscheint daher das Mangan meist als Gesellschafter des Zelleisens (610). Innerhalb der Konzentrationen der einzelnen Schwermetalle herrscht im Körper weitgehend ein biologisches Gleichgewicht (591). So verhalten sich Kupfer : Kobalt : Mangan : Zink : Eisen wie 1 : 1 : 2,5 : 5 : 7 (364,874,1044). Ähnlich wie Kupfer reagiert das Mangan auch mit Porphyrinen (791). Da es außerdem auch noch die Wirkung des Peroxydasesystems verstärkt (1015), liegt hier möglicherweise eine noch nicht näher erforschte spezifische Mangankwirkung beim Einbau des Eisens in Porphyrine vor, etwa ähnlich der entsprechenden Kupferwirkung.

Von den übrigen Spurenelementen scheint besonders das Vanadium eine engere Beziehung zum Mangan zu haben. Hier liegt scheinbar ein Regulationssystem vor, das den Vanadium : Mangan-Quotienten im Körper festlegt (102). Auf die antagonistische Wirkung der beiden Elemente im Hinblick auf die Phospholipoidoxydation (102) wurde bereits hingewiesen. Verständlicherweise kann das Mangan das Kupfer nicht ersetzen (317). Bei Kupfermangel zusammen mit Kupfer gegeben, verbessert es aber die Ausnützung des Kupfers (218), wobei die Wirkung wahrscheinlich auf einer ähnlichen Grundlage basiert wie bei der Eisenwirkung des Mangans.

Weiter erklärt die Fermentwirksamkeit des Mangans seine Bedeutung für den intermediären Eiweiß-Stoffwechsel. Da das Element für einzelne Oxydationssysteme nötig ist (2,274,610,777,842,874), ist es sowohl für die Atmung (364) wie für die Gärung (263,874) unerlässlich.

Erwähnt sei auch noch, daß das Mangan, allerdings in toxischen oder subtoxischen Dosen, in der Lage ist, die Fettleber zu verhüten (29). Ungeklärt ist dabei noch, ob diese lipotrope Wirkung (29) dem Mangan auch in normaler Dosierung zukommt. Eine besondere Bedeutung besitzt das Mangan auch im Hinblick

auf den Stoffwechsel der Vitamine (1122,1140,1161). Eng sind die Zusammenhänge zwischen dem Vitamin B₁ (Aneurin) und dem Mangan (874,1140,1161). Bereits erwähnt wurde, daß das Vitamin B₁ und das Mangan in einzelnen Carboxylasen eine gemeinsame Wirkform besitzen (562). Darüber hinaus spielt aber offensichtlich das Mangan eine Rolle bei der Bildung (780,874,1044) und bei der Ausnützung (591,1140) von Vitamin B₁. Dies zeigt sich insbesondere bei B₁-Überangebot, das zur B₁-Hypervitaminose führt. Diese Stoffwechselanomalie weist alle Anzeichen eines Manganmangels auf (780), da bei dieser Hypervitaminose mehr Mangan als normal verbraucht wird. Gibt man aber gleichzeitig mit dem B₁ Mangan, so tritt selbst bei maximalster Dosierung keine Hypervitaminose mehr auf (780). Das Mangan verhindert also die B₁-Hypervitaminose (780,1140). Andererseits verzögert Mangan das Auftreten einer B₁-Avitaminose und steigert die Wirkung von Aneurin (1140). Am auffallendsten ist dabei die Normalisierung der bei B₁-Mangel reduzierten Umsatzgeschwindigkeiten der fermentativen Reaktionen des Kohlehydratstoffwechsels durch kleinste Mangan-Gaben (1140).

Des weiteren liegen enge Beziehungen vor zwischen Vitamin C und Mangan (1140,1161). Zunächst ist es auffallend, daß Vitamin-C-reiche Pflanzen stets auch Mangan-reich sind (842). Weiterhin weisen die Tiere, die ohne Vitamin C Zufuhr leben können (842), insbesondere die Vögel (842), einen hohen Mangangehalt in Niere und Leber auf (842). Aber auch Säugetiere sind in der Lage, Vitamin C (Ascorbinsäure) selbst herzustellen. Für die Ratte z.B. wurde dieser Vorgang in der Rattenleber nachgewiesen (581). Diese Eigenschaft der Vitamin C Produktionsfähigkeit, ist von Tierart zu Tierart verschieden stark ausgeprägt. Innerhalb der Säugetiere läßt sich so eine Reihenfolge der Empfindlichkeit gegenüber einem Vitamin C Mangel aufstellen. Am empfindlichsten dagegen ist das Meerschweinchen, dann folgen Affe, Ratte, Kaninchen, Katze und Hund (842). Der Mensch rangiert in dieser Reihenfolge seiner Empfindlichkeit gegenüber einem Vitamin C Mangel nach etwa an der Stelle der Affen. Auffallend ist nun, daß ein Vitamin C Mangel einwandfrei bisher nur beim Meerschweinchen, beim Affen und beim Menschen festgestellt werden konnte (287). Die übrigen Säugetiere zei-

gen kaum eine Empfindlichkeit gegenüber einem derartigen Mangel. Auffallenderweise besitzen aber diese Tiere alle die Fähigkeit, in ihrem Körper Mangan-Depots anzulegen (842). Das Meerschweinchen dagegen hat nicht nur keinerlei Mangandepots aufzuweisen (842), sondern besitzt auch die geringste bisher festgestellte Mangankonzentration in seinem Körper (842). In Pflanzen und auch in Tieren wird die Ascorbinsäure aus Kohlehydraten (842), bei deren Mangel auch aus Proteinen (842) hergestellt. Dazu ist eine Oxydase erforderlich, bzw. ein Oxydase-System (842). Das Mangan scheint also zur Ascorbinsäuresynthese, die auch im menschlichen Körper, wenn auch in minimalem Maße vor sich geht, notwendig zu sein (581,591,843), wahrscheinlich als Bestandteil eines Cofermentes, das die Wirkung eines spezifischen, oxydativ wirksamen Ascorbinsäureenzymes bedingt.

Auch zum Vitamin E (Tocopherol) weist das Mangan enge Beziehungen auf (1140,1161). Das Mangan hat sich als unerlässlich erwiesen für die volle Vitamin E Wirksamkeit (77,1140). Möglicherweise liegt hier ein Zusammenhang zwischen der Arginase und dem Tocopherol vor (931).

Ganz allgemein kann gesagt werden, daß vitaminreiche Organe auch stets manganreich sind (874,1044).

Mannigfacher Art sind die Zusammenhänge zwischen Mangan und den endokrinen Drüsen (874,1044,1127,1140,1161). Dies findet seinen Ausdruck im relativ hohen Mangangehalt fast aller endokrinen Drüsen (282,737,1126,1140). Unklar, wenn auch vielfach behauptet, ist die Manganwirkung auf die Hypophyse, insbesondere auf die Hormone des Hypophysen-Vorderlappens (1140). Auch die Schilddrüse weist Beziehungen zum Mangan auf. So ist sie in der Lage, Mangan in geringem Grade zu speichern (737,1140). Das in der Drüse gespeicherte Mangan bewirkt dann eine beträchtliche Aktivierung der Thyroxinsynthese (1140).

Daneben erweist sich das Mangan als schwach antidiabetisch (1140). Es liegt dabei aber kein direkter Einfluß auf die Regulation des Kohlehydratstoffwechsels vor (1140), etwa durch Einflußnahme auf die Insulinproduktion. Wahrscheinlich handelt es sich dabei um katalytische Manganwirkungen bei Partialfunktionen des Kohlehydratstoffwechsels.

Die bedeutenste Wirkung in diesem Zusammenhang weist das Mangan in seiner Einflußnahme auf die Fortpflanzungsorgane allgemein (874,1044,1161), auf die Gonaden im speziellen (1140) auf. Eventuell liegen dabei auch Zusammenhänge mit der Vitamin E Wirkung des Mangans vor (1140). So kann im Einzelfalle durch Mangan die Hodenhypoplasie geheilt werden (84,237), ebenso ein infantiler Genitalbefund bei der Frau (237). Darüber hinaus fördert das Mangan die Laktation (84).

Möglicherweise geht die Manganwirkung auf die Genitalorgane über die Leber (237), die als Hormonumschlagplatz (237) dabei eine Rolle spielt. Im Einklang damit steht die Beobachtung, daß durch Lebererkrankungen häufig Keimdrüsenstörungen bei Mann und Frau hervorgerufen werden (237) und daß im Anschluß an Hepatitiden bei der Frau eine längerandauernde Sterilität zu beobachten ist (237).

Des weiteren zeigen Manganstoffwechsel und Leber auch beim Diabetes mellitus Zusammenhänge insofern, als beim Diabetes der Lebermangan Gehalt stets gegenüber der Norm erhöht ist (274).

Neben diesen endokrinen Wirkungen des Mangans werden auch noch Einwirkungen des Elementes auf die Antikörperbildung vermutet (445,1127). Unabhängig davon wirkt Mangan wie die meisten anderen Schwermetalle hemmend auf das Bakterienwachstum. Die Penicillinwirkung beispielsweise wird durch Mangan in einer Verdünnung von $1:10^{-5}$ (652) noch erheblich gesteigert (652,1131). Andererseits weisen einzelne Mikroorganismen einen hohen Manganbedarf auf, der oft erheblich über den Bedarf des Wirtsorganismus liegt. Diese Tatsache macht sich die Chemotherapie zunutze. Als Beispiel sei hier die Beeinflussung von *Staphylococcus aureus* durch 8-Oxychinolin erwähnt, das dem Mikroorganismus die zum Glutaminsäurestoffwechsel notwendigen Manganmengen entzieht, den darunter liegenden Bedarf des Wirtsorganismus an Mangan aber nicht beeinflußt.

Ebenso wie Kobalt und Kupfer wirkt das Mangan auch cytostatisch (405). Dabei spielt wiederum die Blockierung von Wasserstoffdonatoren (Cystein, Glutathion) eine Rolle, wodurch eine Aredoxie erzeugt werden kann. Andererseits weist das Mangan ähnlich dem Kupfer durch die Aktivierung einzelner Gärungsfermente (263,874) Bedeutung für den Tumor auf.

Hinsichtlich des Gehaltes der Tumoren an Mangan läßt sich keine Regelmäßigkeit erkennen. Einzelne Tumoren weisen eine ausgesprochene Mangan-Anreicherung auf (348).

Für jede einzelne Zellmitose wird als Minimum auch von normalen Zellen 1 Atom Mangan benötigt (237). Neben der direkten Manganwirkung auf Tumoren scheint noch eine indirekte über die Arginase vorzuliegen. Vor allem Carzinome weisen ausnahmslos einen extrem hohen Arginase-Gehalt auf (170,906). Dabei besitzt aber die Arginase einen ausgesprochenen antimitotischen Effekt (45), der etwa dem des Colchicins gleichkommt (45). Möglicherweise liegen hier Verbindungen mit Abwehrvorgängen im Körper vor.

Am Rande sei noch erwähnt, daß vor allem in der Braunstein-erzeugenden und -verarbeitenden Industrie Mangan-Vergiftungs-Erscheinungen auftreten können (913). Dabei steigen die Blut- und vor allem die Erythrocytenkonzentrationen an Mangan stark an (913).

Vereinzelt wird auch ein Zusammenhang zwischen Mangan und der Skrofulose vermutet, ohne daß Einzelheiten hierüber bekannt wären (558).

Ein ausgesprochener Manganmangel beim Menschen ließ sich bisher mit Sicherheit noch nicht nachweisen. Dagegen gelang es, im Tierversuch derartige Mangelzustände zu erzeugen (302, 1187). Als Symptome treten dabei nach Tierart und Versuchsbedingungen quantitativ verschiedene Folgezustände auf. Die wesentlichsten sind Entwicklungsstörungen der Genitalorgane (249), insbesondere Sterilität (141,388,591,1140), Störungen oder völliges Ausbleiben des Östron-Cyclus (141,388), Hoden-degeneration (141,388), Spermatozoenmangel (388), Verwerfen (874), Unfruchtbarkeit (874), Fehlgeburten (874), Erschwerung oder Verhinderung der Laktation (874). Daneben konnten beobachtet werden: Fehlen des Mutterinstinktes (780), Kanibalismus (780), Lähmungen (388), Gleichgewichtsstörungen, Incoordinationserscheinungen, allgemeine Wachstumserschwerung, Wachstumsstörungen (107,141,287,388,591,1140), Störung der Blutbildung (1140), Anämien, Störungen der Knochenentwicklung (388,1140), Acetonämie (874), sowie pathologische Veränderungen am ZNS (1140).

Bei Mangan-Armut des Bodens kommt in der Natur gelegentlich eine Mangan-Mangel-Krankheit bei Tieren zum Ausbruch. Ähnlich anderen Mangelkrankheiten, ist auch diese unter den verschiedensten Bezeichnungen bekanntgeworden. Dazu gehören

Crooked Front Legs (bei Jungtieren) (1140)

Graufleckenkrankheit der Rinder (874)

Hartnäckige Acetonämie der Rinder (874)

Perosis der Kücken (388, 1140)

Masurium : Siehe Technetium !

Mendelevium: Siehe Transurane !

Molybdän: Mo, OZ 42 ;

Molybdän kommt in der Erdoberfläche in einer Konzentration von rund 0,0007 % vor (466,1188). Seine Konzentration im menschlichen Körper ist etwa ebenso groß. Über den Molybdän-Gehalt der Organe und der Körperflüssigkeiten geben die Tabelle 64 und die Abbildung 60 (S. 373) Auskunft. Das Molybdän kann ferner qualitativ noch nachgewiesen werden in Blut (1044), Gehirn (32,591,832,1044), Haut (1044), Kleinhirn (198), Muttermilch (220,1173), Placenta, Zahn, sowie im Urin und im Kot.

Tabelle 64 : Molybdängehalt des Körpers, der Organe und Körperflüssigkeiten (32,198,591).

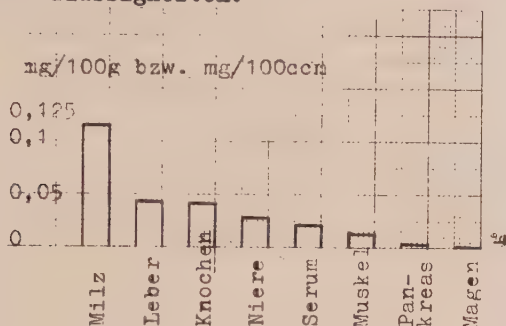
Körper	0,000772	%
Körper	540	mg
Milz	0,015 - 0,116	-0,15 mg/100g Frisch-
Leber	0,01 - 0,042	-0,06 substanz
Knochen	0,04	
Niere	0,014 - 0,0273	-0,035
Muskel	0,01 - 0,015	-0,02
Pankreas	0,003 - 0,0045	-0,006
Magen	0,0003	
Serum	0,02 mg / 100ccm	

Über die Aufnahme, die Resorption und die Ausscheidung von Molybdän im Körper ist nur Unwesentliches bekannt. Die Hauptausscheidung erfolgt durch den Kot, wobei die Frage der Beteiligung von nichtresorbierten Nahrungsmolybdän noch weitgehend ungeklärt ist. Ein geringer Molybdän-Anteil wird auch durch den Urin ausgeschieden.

Die Nahrung enthält im Durchschnitt 4 μg /100g Molybdän (821). Diese Menge ist für den Bedarf offenbar mehr als reichlich (821), da Mangelercheinungen beim Menschen noch nie beobachtet werden konnten.

Im Körper verteilt sich das Molybdän genau wie der Phosphor (874). Ebenso wie bei diesem Element kommt es bei Molybdän-Überzufuhr zur Kumulation im Knochen (190). Die in der Literatur zu findende Angabe, daß der Bedarf für den Erwachsenen 0,4-0,6 mg

Abbildung 60 : Molybdängehalt der Organe und der Körperflüssigkeiten.¹⁾



Molybdän pro Tag betrage, ist sicher viel zu hoch angesetzt. Wird während der Entwicklung zuviel Molybdän angeboten, entstehen ähnlich wie bei der Mangan-Überzufuhr, rachitisähnliche Erscheinungen (611). Während der Fetalzeit geht das Molybdän diaplacental von der Mutter auf den Fet über (703).

Im Gehirn ist das Molybdän vor allem in den sensorischen Zonen der grauen Substanz der Hirnrinde enthalten (874).

Die toxischen Eigenschaften des Molybdän treten erst bei Konzentrationen auf, die weit über der normalen Zufuhr liegen (190, 734, 1153). Toxische Wirkungen konnten erzielt werden mit Dosen über 500mg/kg bei einmaliger Zufuhr (akute Intoxikation) und mit Dosen über 2mg/kg Körpergewicht bei längerdauernder mehrmaliger Zufuhr (chronische Vergiftung). Die toxische Wirkung des Molybdäns läßt sich aber durch gleichzeitige Kupfergaben verhüten (1153), bzw. durch Kupfergaben überwinden, wenn sie bereits aufgetreten ist (734). Wie bereits im Abschnitt über das Kupfer erläutert wurde, liegt ein ausgesprochener Kupfer:Molybdän-Antagonismus vor (206, 703). Am auffälligsten ist dieser Antagonismus manifestiert in der Leber, wo bei normaler Zufuhr bei-

Anmerkung 1): Die für den Körper-Molybdän-Gehalt in der Literatur angegebenen Werte liegen offensichtlich zu hoch, wie ein Vergleich der Werte in der Tabelle 64 zeigt. Aus diesem Grunde werden sie in der Abbildung 60 nicht mit berücksichtigt.

der Elemente eine deutliche Kupfer: Molybdän-Balance feststellbar ist (591, 1153). Eine verstärkte Molybdänaufnahme senkt deutlich den Kupfergehalt der Leber, aber auch den anderer Organe (150, 190, 703, 874). Darüber hinaus stört das Molybdän die Wirksamkeit Kupfer-abhängiger Fermente (874). Offenbar legt Molybdän das Kupfer in einer Form fest, die vom Körper nicht mehr verwertet werden kann (874). Daher stört das Molybdän nicht, solange genügend Kupfer zugeführt wird (874). Das Molybdän erschwert oder verhindert auch die placentare Übertragung des Kupfers von der Mutter auf den Fet (703). Das Kupfer verhindert andererseits Molybdän-Ab-lagerungen in der Leber und in anderen Organen, sowie die toxischen Molybdän-Wirkungen (734, 1153). Wie schon erwähnt, liegt in der Norm ein biologisches Gleichgewicht zwischen Kupfer und Molybdän vor (591, 703).

Durch diese Tatsachen wird es verständlich, daß ein an sich geringfügiger Kupfermangel durch Molybdän-Überzufuhr übersteigert werden kann (703). So ist beispielsweise der Molybdän-Reichtum des Bodens und damit der Pflanzen die Ursache für die als Somerset-Viehkrankheit bezeichnete Krankheit der Rinder (277), die einem Kupfermangel vollständig entspricht; die für Kupfermangel weniger empfindlichen Pferde dagegen weisen in diesem Gebiet keinerlei Mangelerscheinungen auf (277). Am Rande sei erwähnt, daß die Kupfer-antagonistische Wirkung des Molybdän auch dem Phosphor eigen ist. Auch der Phosphor verhindert bei Überdosierung die Kupferspeicherung der Leber und stört die Kupfer-Fermente (150, 874).

Das Molybdän spielt ohne Zweifel eine Rolle im fermentativen Geschehen. So werden eine ganze Reihe von Fermenten, die auch durch andere Schwermetalle aktivierbar sind, durch Molybdän aktiviert, allerdings nur in abgeschwächtem Maße, so daß eine natürliche Aktivierung dieser Fermente durch das Molybdän unwahrscheinlich ist. Zur Aktivierung der Xanthinoxydase dagegen ist Molybdän unbedingt erforderlich (821, 874). In dieser Hinsicht ist das Molybdän durch kein anderes Element ersetzbar (821). In der Xanthinoxydase ist das Molybdän fest in die zweite Wirkgruppe des komplexen Fermentes eingebaut (874). Die ursprünglich angenommene Ersetzbarkeit des Molybdäns in diesem

Ferment beruht auf der Beobachtung, daß die Xanthinoxydase auch durch Lebersubstanz aktivierbar ist (821). Diese Leberwirkung entspricht aber stets der Wirkung ihres Molybdängehaltes (821). Die normalerweise zugeführte Molybdänmenge ist bereits überreichlich zur Aktivierung der Xanthinoxydase ausreichend, so daß durch einen Molybdänzusatz zur Nahrung keine Aktivitätssteigerung des Fermentes mehr erzielt werden kann. Beim Menschen konnte die Xanthinoxydase bisher mit Sicherheit nur in Leber und Darm nachgewiesen werden (874).

Das Molybdän zeigt auch wieder die bereits mehrfach erwähnte unspezifische Knochenmarksreizung, die fast allen Schwermetallen zukommt. Darüber hinaus wird noch eine bisher ungeklärte Mitwirkung des Molybdäns bei der Erythropoese selbst vermutet (874, 1044).

Zwischen der Entwicklung der Tumorzelle und dem Molybdän scheinen ebenfalls Zusammenhänge zu bestehen (1044), insbesondere im Hinblick auf den Kupfer: Molybdän-Antagonismus. Das Mamma-Carzinom erweist sich als besonders molybdänreich gegenüber dem normalen Gewebe (874).

Tierexperimentell erzeugter Molybdänmangel findet seinen Ausdruck vor allem in einer erhöhten Anfälligkeit gegenüber Umweltinflüssen (Infekte). Diese Beobachtungen lassen sich durch die fermentative Wirksamkeit des Molybdäns und seine eventuelle Rolle bei der Blutbildung allein nicht zufriedenstellend erklären. Eine Anzahl rein spekulativer Hypothesen sind aus diesem Grund entwickelt worden, die aber alle jeglicher experimentell gesicherten Grundlage entbehren.

Neodym: Siehe Seltene Erden !

Neon: Siehe Edelgase !

Neptunium: Siehe Transurane!

Nickel: Ni , OZ 28;

Das Nickel kommt in der Erdoberfläche in einer Konzentration von 0,015 % vor (466, 544, 1188). Die Konzentration im menschlichen Körper liegt mit rund 0,0007% wesentlich darunter. Den Nickelgehalt der einzelnen Organe geben die Tabelle 65 sowie die dazugehörige Abbildung 61 (S. 376) wieder.

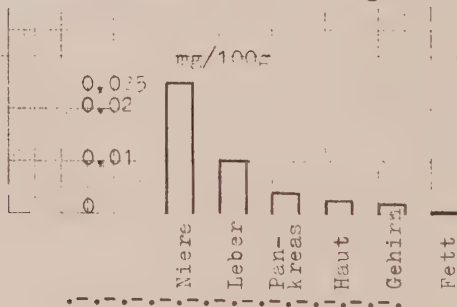
Tabelle 65 : Nickelgehalt des Körpers und der Organe.

(32, 198,591,1126,1188).

Körper	0,000003	-	0,00067	-	0,001 %
Körper	0,0021	-	0,44	-	7 g
Niere			0,025 mg	/	100 g Frisch-
Leber			0,01		substanz
Pankreas			0,0041		
Haut			0,0025		
Gehirn	0,002	-	0,0021	-	0,0022
Fettgewebe			0,0002		

Nickel kann außerdem qualitativ noch nachgewiesen werden in Blut (431), Darm, Knochen (197,219,379,466), Muttermilch (1173), Skelettmuskel (weniger als 0,0002mg/100g) (198), Thymus (198), Uterus (weniger als 0,0002mg/100g) (198), Zahn (198,611) und ferner im Kot und Urin.

Abbildung 61 : Nickelgehalt einzelner Organe. 1)



Mit der Nahrung werden normalerweise 0,25 - 0,42 mg Nickel pro Tag dem Körper zugeführt (591). Über die Resorption ist nichts bekannt. Die Ausscheidung erfolgt langsam und hauptsächlich durch die Nieren, die etwa 60 - 70 % des zugeführten Nickels im Urin erscheinen lassen (524). Das bedeutet, daß Nickel zum

Anmerkung 1): Die für den Körper-Nickel-Gehalt in der Literatur angegebenen Werte liegen offensichtlich zu hoch, wie der Vergleich der Werte in der Tabelle 65 zeigt. Aus diesem Grunde wurden sie in der Abbildung 61 nicht mit berücksichtigt.

Großteil aus der Nahrung resorbiert wird. Zudem entstammt ein Teil des im Kot enthaltenen Nickels sicher einer echten Darmexkretion (77) und einer Ausscheidung durch die Galle. Die Tabelle 66 gibt die durchschnittlichen Ausscheidungsmengen in Kot und Urin wieder.

Tabelle 66 : Nickel-Ausscheidung durch Kot und Urin (591).

Kot	0,1 - 0,135 - 0,17 mg/Tag
Urin	0,14 - 0,195 - 0,25 mg/Tag

Innerhalb des Gehirns findet sich Nickel gehäuft in der Substantia nigra (874).

Ähnlich den anderen Schwermetallen aktiviert auch Nickel eine ganze Reihe von Fermenten (265). Dabei kann eine weitgehende gegenseitige Ersetzbarkeit der aktivierenden Metalle untereinander festgestellt werden. Im einzelnen erweisen sich folgende Fermente im menschlichen Körper durch Nickel aktivierbar:

Phosphatasen (344,670,671)

Alkalische Phosphatasen (829)

Alkalische Phosphatase II als M_1 (183,185)

Alkalische Leberphosphatase (671)

Metaphosphatasen (51,52)

Glycerophosphatase (51,52)

Adenylsäurephosphatase (230)

Arginase (schwächer als Mangan und mit anderem pH-Optimum) (52, 207,238,239,240,344,414,567,791,986, 997)

Serumpeptidasen (nur schwach) (654)

Carboxylasen (562,631)

Carboanhydratase (581)

Auch eine hemmende Wirkung des Nickels ist bekannt und zwar auf die Cholinesterase (234).

Nickel ist in der Lage, das Zink bei der Insulin-Kristallisation zu ersetzen (667, 791, 1020). In ähnlicher Weise wie andere Schwermetalle reagiert das Nickel auch mit Porphyrinen (791).

Ob diese Eigenschaft mit seiner erythropoetischen Wirkung zusammenhängt, ist noch unklar. Jedenfalls unterstützt das Nickel die Kobaltwirkung auf die Erythropoese (364, 403, 1120, 1140), wirkt für sich allein aber wesentlich schwächer als Kupfer (403). Möglicherweise liegt dabei auch nur ein unspezifischer Knochenmarksreiz vor (158, 403).

Innerhalb des Körpers ist das Nickel stets als Begleiter des Kobalts anzutreffen (1090), wobei das Kobalt stets reichlicher vorhanden ist, als das Nickel (1090).

Ähnlich wie beim Zink zeigen parenteral gegebene Nickelkomplexe einen initialen hyperglycämischen Effekt (1098). Der schwache antidiabetische Effekt, den Nickel besitzt (1140), dürfte wie bei anderen Metallen durch Beeinflussung der katalytischen Vorgänge des Kohlehydratstoffwechsels bedingt sein und nicht durch eine direkte Einwirkung auf die Kohlehydrat-Regulation (1140).

Im Hinblick auf die Entquellung des Zellplasmas wirkt das Nickel ähnlich dem Magnesium als Antagonist der Alkali-Ionen (874).

Im Tumorgewebe ist das Nickel fast stets höher konzentriert als im normalen Muttergewebe (348). Dabei besitzt es auf die Tumorzelle eine ähnliche Wirkung wie das Kobalt. Es erzeugt also durch Hemmung von Wasserstoff-Donatoren eine Aredoxie und kann dadurch cytostatisch wirken (405).

Niob: Nb, OZ 41 ;

(In der französischen und einem Teil der englisch-sprachigen Literatur wird dieses Element auch als Columbium bezeichnet). (Cb) (1188).

Die Konzentration des Niob in der Erdoberfläche beträgt etwa 0,00001% (466, 1188). Im menschlichen Körper kann das Element bisher regelmäßig nur im Skelett gefunden werden (379). Über seinen Stoffwechsel und seine eventuelle biologische Bedeutung ist nichts bekannt.

Niton: Siehe Edelgase !

Nobelium: Siehe Transurane !

Osmium: Os, OZ 76 ;

Osmium kommt in der Erdoberfläche in einer Häufigkeit von rund

$10^{-6}\%$ vor (466,1188). Außer der Tatsache, daß das Element regelmäßig im Knochen gefunden werden kann (379), ist über seinen Stoffwechsel und über eine eventuelle biologische Rolle nichts bekannt.

Palladium: Pd, OZ 46 ;

Auch das Palladium kommt in der Erdoberfläche mit einer Häufigkeit von $10^{-6}\%$ vor (466,1188). Ebenso wie Osmium kann es regelmäßig im Knochen gefunden werden (379). Einzelheiten über eine eventuelle biologische Bedeutung des Elementes und über seinen Stoffwechsel sind unbekannt.

Platin : Pt , OZ 78 ;

In der Erdoberfläche ist das Platin mit einer Häufigkeit von etwa $10^{-5}\%$ (466,544,1188) häufiger, als man gemeinhin anzunehmen pflegt. Das Element kann im Skelett (379) und im Zahn (198) regelmäßig gefunden werden. Über eine eventuelle biologische Bedeutung und über den Platin-Stoffwechsel selbst ist nichts bekannt. Eine Fermentwirkung des Platins in vitro kann nachgewiesen werden (44); ob aber diese Wirkung dem Element auch im Körper zukommt, ist sehr fraglich. An sich entwickelt schon kolloidales Platin, ohne Einbau in einen Wirkstoff, starke katalytische Eigenschaften (344). Auch die Hemmung einzelner Fermente, z.B. der alkalischen Phosphatase II, kann in vitro durch Platin gezeigt werden (544).

Plutonium : Siehe Transurane!

Polonium : Po , OZ 84;

In der Erdoberfläche ist das Polonium mit etwa $10^{-10}\%$ ein relativ seltenes Element (1188). Im Körper kann es noch nicht mit Sicherheit nachgewiesen werden. Bei geringer Zufuhr erfolgt die Hauptausscheidung über die Niere. Durch seine Radioaktivität ist dieses Element äußerst giftig. In geringen, subtoxischen Dosen weist es aber einen eindeutigen stimulierenden Effekt auf den gesamten Stoffwechsel auf.

Praseodym : Siehe Seltene Erden !

Promethium: Siehe Seltene Erden !

Protactinium: Pa, OZ 91 ;

Das Protactinium ist wie das Actinium ein Zerfallsprodukt des Actino-Urans (1188). 1g Actino-Uran befindet sich in der Natur im Gleichgewicht mit $3,13 \cdot 10^{-7}$ g Protactinium; das entspricht rund 0,046 % des Actino-Urans (1188). Auch hier gilt das bei Actinium gesagte. Protactinium kommt auch im Körper mit sehr großer Wahrscheinlichkeit als ständiger Begleiter des Urans vor. Infolge seiner äußerst geringen Konzentration kann es aber mit unseren derzeitigen Methoden nicht nachgewiesen werden.

Quecksilber: Hg, OZ 80 ;

In der Erdoberfläche ist das Quecksilber in einer Konzentration von 0,000003 % ($3 \cdot 10^{-6}$ %) (466,544,1188) vorhanden. Sein Gehalt im menschlichen Körper wird im Durchschnitt mit 0,00000015 % angegeben, liegt also wesentlich darunter. Hierzu muß allerdings bemerkt werden, daß viele Werte in der Literatur nicht eindeutig deklariert sind. Dasselbe gilt für die Tabelle 67 und der dazugehörigen Abbildung 62, die den Quecksilbergehalt einzelner Organe und Körperflüssigkeiten zeigen. (S.381 u.383) Offensichtlich werden Werte, die eindeutig einer Quecksilbervergiftung entsprechen, als Normal-Werte unterschoben.

An dieser Stelle sei bemerkt, daß der Begriff "Quecksilberfremd" sich nicht wie bei anderen Elementen auf die berufliche Exposition bezieht. Den Gegensatz zu den Quecksilberfremden bilden die Amalgam-Träger, die in ihren Zahnfüllungen Quecksilber-Legierungen enthalten (126,637). Verständlicherweise ist die Feststellung, ob es sich im Einzelfall um einen Quecksilberfremden oder um einen Amalgamträger handelt, nicht immer einfach, vor allem, wenn es sich um ältere Individuen handelt, deren Zähne nicht mehr vorhanden sind, deren Organe aber den höheren Gehalt der Amalgamträger aufweisen. Allgemein ist die Tatsache anerkannt, daß Amalgamträger in allen Organen einen höheren Quecksilbergehalt aufweisen als Quecksilber-Fremde (198,431, 968). Vereinzelt wird diese Feststellung allerdings noch bestritten (198). Hier liegt der Verdacht sehr nahe, daß Werte aus eindeutigen Quecksilber-Intoxikationen als Werte von Quecksilber-Fremden erklärt werden, um die von der Mehrzahl der Untersucher gefundenen Unterschiede zwischen Quecksilber-

Tabelle 67 : Quecksilber-Gehalt des Körpers, der Organe und der Körperflüssigkeiten. (2,28,32,126,197,198,250, 431,466,591,968,969).

	Quecksilber-Prozente	Analysenröhrer	Beile Gruppen 3)
Körper	--	--	0,001 - 0,15 - 1 µg/100g
Körper	--	--	0,0007 - 0,10 - 0,7 mg tot. l
Haar 1)	2 - 67,18 - 274	8,64 - 16,75 - 31,6	- 45,47 - 274 µg/100g
Milz	0,3 - 17,56 - 108,5	0,9 - 12,72 - 54	- 13,25 - 108,5 Frisch-
Niere	3 - 12,5 - 50	14,1 - 112 - 513	- 314,5 - 5624 sub-
Nebennierenrinde	5,7	--	stanz
Leber	0,5 - 9,62 - 44	6,1 - 51,64 - 273	- 34,1 - 273
Lunge	0,5 - 7,43 - 50	1,2 - 2,63 - 4,9	- 5,37 - 50
Hypophyse	4 - 7,07 - 17,3	1 - 61,58 - 158	- 32,8 - 158
Nebennierenmark	5,7	--	--
Gehirn	(0) - 3,57 - 8,7	0,5 - 2,43 - 48	- 8,2 - 48
Darm	2,6	7,8 (Dickdarm)	- 5,2 - 7,8
Schilddrüse	0,5 - 2,31 - 9	2,9 - 16,6 - 35,4	- 10,25 - 35,4
Knochenmark	1,9	--	--
Nebenniere	0,2 - 1,45 - 4,6	0,2 - 6,79 - 16,1	- 4,56 - 16,1
Skelettmuskel	0,1 - 1,32 - 9	0,5 - 1,04 - 1,5	- 2,15 - 9
Knochen	2,3	--	--
Fettgewebe	0,4 - 1,125 - 1,2	0,4 - 19,56 - 47,8	- 11,37 - 47,8
Tonsillen	0,6 - 0,97 - 1	4 - 4,2 - 4,4	- 2,26 - 4,4
Lymphdrüsen	(0) - 0,91 - 2,1	0,6 - 8,28 - 16	- 4,52 - 16
Magen	0,1 - 0,9 - 1,9	1 - 2,64 - 4,6	- 1,92 - 4,6
Weicher Gaumen	0,4 - 0,875 - 1,2	0,6 - 2,75 - 5,3	- 1,81 - 5,3
Appendix	0,4 - 0,83 - 1,1	0,5 - 6,88 - 23,4	- 4,29 - 23,4
Haut, Knorrel	0,6	--	--
Herz	0,02 - 0,56 - 1,25	0,9 - 3,52 - 8,4	- 2,13 - 8,4
Gallenblase 2)	0,1 - 0,3 - 0,5	1,3 - 2,5 - 3,7	- 1,4 - 3,7
Hoden, Ovar	0,1 - 0,3 - 0,5	(0) - 0,05 - 0,1	- 0,175 - 0,5
Pankreas	0,3	--	--
Parotis	(0) - 0,267 - 0,4	3,4	- 1,05 - 3,4
Zirbeldrüse	(0) - 0,2 - 0,4	--	--
Serum	--	--	--
Blut	0,2 - 0,55 - 7,1	0,1 - 1,13 - 2,1	- 11,1 - 40 µg/100ccm
			- 2,23 - 34

Anmerkungen: Seite 382 !

Anmerkungen zur Tabelle 67, S. 381:

- 1) Vergleiche hierzu im Text die Abhandlung über die Verunreinigung der Haare.
- 2) Die angegebenen Werte entsprechen der gefüllten Gallenblase, also der eigentlichen Gallenblase + Blasengalle.
- 3) In dieser Spalte sind außer den Werten der 1. und 2. Spalte alle die Werte enthalten, die nicht näher deklariert sind.

fremden und Amalgamträgern negieren zu können. Dabei wird dann meist über das Ziel hinausgeschossen. Deshalb weisen die Quecksilberfremden bei diesen Untersuchern meist wesentlich höhere Werte auf, als sonst Amalgamträger.

Leider werden nun die Untersuchungsergebnisse beider Richtungen in der Literatur meist kritiklos zusammengeworfen, so daß eine Entwirrung praktisch nicht mehr möglich ist. Aus diesem Grund darf der Tabelle 67 auch nicht entnommen werden, daß etwa die Lunge bei Amalgamträgern weniger Quecksilber enthält, als bei Quecksilberfremden, wie dies bei oberflächlicher Betrachtung der Zusammenhänge vielleicht gemutmaßt werden könnte. Eindeutig steht fest, daß durch Amalgamfüllungen eine chronische Quecksilber-Intoxikation hervorgerufen werden kann. Dabei sind Amalgamfüllungen auch meist die Ursache für eine erhöhte Quecksilber-Ausscheidung beim Quecksilber-Gesunden. Darüber hinaus sind sie auch zum Teil mit der Grund dafür, daß Quecksilber im Körper primitiver Menschen geringer konzentriert ist, als bei Zivilisationsmenschen (431). Deshalb wird das Quecksilber auch vielfach als Zivilisationselement bezeichnet (1151). Die Resorption kleinster Quecksilber-Mengen aus den Amalgamplomben der Zähne (637) stellt eine besondere Form der anormalen Quecksilber-Aufnahme dar (969).

Bei der Beurteilung des höheren Quecksilber-Gehaltes bei Amalgamträgern darf nicht übersehen werden, daß dabei eine altersabhängige Verschiebung eintritt, die beachtet werden muß; je älter ein Mensch ist, desto länger und desto zahlreicher wird er im Durchschnitt Amalgamfüllungen tragen oder getragen haben. Außer den bereits in der Tabelle 67 angeführten Organen kann Quecksilber weiterhin qualitativ nachgewiesen werden in der Muttermilch (28,115,709), im Schweiß (28,115) und im Speichel (28,

Abbildung 62 :

Quecksilbergehalt des Körpers, der Organe und der Körperflüssigkeiten beim Quecksilberfremden. (Die Werte für den Körpergehalt wurden der dritten Spalte vorstehender Tabelle entnommen, da entsprechende Werte für Quecksilberfremde fehlen. Die Haare wurden in dieser Abbildung nicht mit berücksichtigt, da es sich bei den angegebenen hohen Werten mit Sicherheit um Verunreinigungen handelt).

$\mu\text{g}/100\text{g}$
bzw. $\mu\text{g}/100\text{cm}^3$

12,5

10

7,5

5

2,5

0,5

Körper

Milch

Niere

Leber

Lunge

Hypophys

Gefäße

Darm

Schleim

Knorpelmark

Nebenschilddr.

Muskel

Knochen

Fet

Tonsillen

Lymphknoten

Magen

Gallenbl.

Appendix

Blut

Haut, Knorpel, Knochen, Darm, Pankreas

Parotis

Zitronendrusen

77,115,435,791), ferner im Kot (775) und im Urin (250,775). Auch in Gallensteinen kann regelmäßig Quecksilber gefunden werden in Konzentrationen bis zu $1,1 \mu\text{g}/100\text{g}$ (466). Besonders eingehend sind die Quecksilberverhältnisse im Gehirn untersucht worden. Sie sind in der Tabelle 68, sowie in der Abbildung 63 (S.385) zusammengestellt.

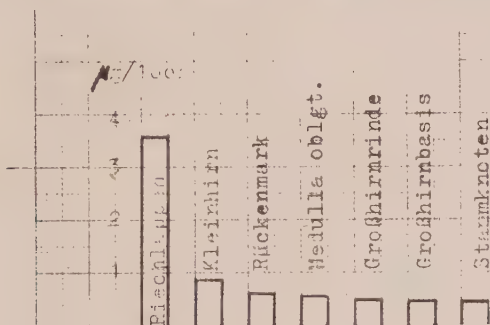
Tabelle 68: Quecksilber-Konzentrationen in einzelnen Gehirnteilen. (198,466).

Gehirnteil	Quecksilber-Fremd	Analyseträger	Beile Gruppen 1)
Großhirnrinde	0,1 - 0,5 - 0,9	1,5 -14,50-46,3	0,1 - 5,25 - 56,5 $\mu\text{g}/100\text{g}$
Großhirnbasis	0,2 - 0,48 - 0,9	1,3 - 5,47 - 8	0,2 - 2,61 - 8 Frisch-
Kleinhirn	0,2 - 0,87 - 3	1 - 27,62-118	0,2 -13,03 -118 substanz
Stammknoten	0,2 - 0,43 - 0,7	0,6 - 8,96-34,8	0,2 - 4,31 - 34,8
Medulla oblg.	(0) - 0,58 - 0,8	0,5 -20,08-51,5	(0) -10,33 - 51,5
Riechleppen	0,6 - 3,58 - 8,7	13,2-25,63-48	0,6 -13,7 - 48
Rückenmark	0,1 - 0,6 - 1,7	0,9 - 4,5 -13,7	0,1 - 2,37 - 13,7

Anmerkung 1): Ebenso wie in der Tabelle 67 werden in der ersten und zweiten Spalte nur eindeutig deklarierte Werte berücksichtigt. Die restlichen werden lediglich in der 3. Spalte mit ausgewertet.

Sämtliche Nahrungsmittel enthalten Quecksilber, wenn oft auch nur in geringsten Mengen (126). Die normal dem Körper zugeführte Menge beträgt ca. 5 - 10 $\mu\text{g}/\text{Tag}$ (126, 968, 969). Der größte Teil davon wird allerdings nicht resorbiert und erscheint unverändert im Kot wieder. Die resorbierte Fraktion wird zum

Abbildung 63: Quecksilberkonzentrationen in einzelnen Gehirn-Teilen beim Quecksilberfremden.



Großteil mit dem Urin wieder ausgeschieden (28, 115, 968). Die Tabelle 69 gibt die durchschnittlichen Ausscheidungsmengen durch Kot und Urin wieder.

Tabelle 69: Quecksilber-Ausscheidung (250, 775).

Kot	10 $\mu\text{g}/\text{Tag}$
Urin	0,1 - 0,5 - 1,0 $\mu\text{g}/\text{Tag}$

Eine zusätzliche geringgradige Ausscheidung wird von sämtlichen exkretorischen Drüsen (28, 115) und vom Darm (77, 115) durchgeführt.

(Speichel (28, 77, 115, 435, 791), Schweiß (28, 115), Muttermilch (28, 115, 709), Galle (28) und Darmmucosasekret (28)).

Eine Ausscheidung über die Lunge konnte bisher mit Sicherheit noch nicht nachgewiesen werden (115).

Neben der Resorption durch den Magen-Darm-Kanal (115) aus der Nahrung spielt auch die Aufnahme durch die Haut (115) und durch die Lunge (115) eine Rolle. Die Resorption durch die Haut ist vor

allem bedeutungsvoll bei Quecksilber-Medikamenten in Salbenform (969). Wesentlich umfangreicher ist die Resorption durch die Lunge, die nur zum Teil als anormale Zufuhr angesehen werden darf. (Zerbrochene Thermometer, alte Amalgamspiegel, berufliche Disposition) (969). Hier spielt vor allem der Staub eine Rolle (969), besonders in den Städten (969). So konnten beispielsweise in Karlsruhe 87 μg Quecksilber in 100g Staub gefunden werden (969). Im Sommer ist die Quecksilberkonzentration im Staub wesentlich höher, wie Untersuchungen in Berlin ergaben. Hier betrug der Staubgehalt im Sommer 94-127 μg , im Winter dagegen nur 31-78 μg Quecksilber je 100g Staub (969).

Da im Sommer die Staubmenge an sich vermehrt ist, kommt es vor allem in den Städten durch Staubinhalation zu einer beachtlichen Quecksilberzufuhr. Wie groß diese Gefahr ist, zeigt die Tatsache, daß schon durch 2 μg pro Liter Atemluft eine chronische Quecksilbervergiftung beim Menschen hervorgerufen werden kann (126). Schon allein aus diesem Grunde ist die Bekämpfung des Staubes eine berechtigte und biologisch begründete hygienische Forderung.

Der Organgehalt an Quecksilber scheint bei einigen Krankheiten gesetzmäßig anzusteigen (988), ohne daß dieses Phänomen bisher näher untersucht worden wäre. Den höchsten Normalgehalt im Körper beim Quecksilberfremden weist die Milz auf (126). Auch der Quecksilbergehalt der Haare ist sehr hoch. Die in der Tabelle 67 angegebenen Werte sind aber mit Sicherheit zu hoch. Mit großer Wahrscheinlichkeit spielen hier Verunreinigungen, vor allem durch Staub, eine wesentliche Rolle. So ergab die Überprüfung der Werte durch Nachuntersucher einen eindeutigen Einfluß der vorhergehenden Reinigung auf den Quecksilbergehalt der Haare (197).

Der Körper hat die Fähigkeit, Quecksilber abzulagern (198). Die Milz besitzt allerdings keine spürbare Ablagerungsfähigkeit für das Element (969). Als Hauptspeicher fungiert die Niere (126, 198, 466, 775, 968, 965), die rund das 10 fache ihres normalen Gehaltes aufnehmen kann (969). Daneben speichern auch Leber (198, 775, 968, 969), Hypophyse (198, 466, 968, 969) und Knochensystem (124). Die Leber wirkt dabei nur als akuter Speicher (969), der seinen Gehalt schon nach kurzer Zeit wieder an die Niere weitergibt (969). Durch die Fähigkeit zur Speicherung erklärt sich auch die Tat-

sache, daß das Quecksilber eine kumulative Wirkung zeigt (249), was vor allem im Hinblick auf die chronische Quecksilbervergiftung bedeutsam ist. Im wesentlichen kommt die hohe Speicherkapazität der Niere einer gesteigerten Quecksilber-Filterung aus dem Blute (969) und einer beschleunigten Ausscheidung zu Gute.

Das Quecksilber geht diaplacentar auf den Fet über (111). Auch der Säugling erhält mit der Muttermilch (28,115,709) Spuren von Quecksilber zugeführt.

Eine anormale Zufuhr, neben Amalgamfüllungen (637, 969) und durch die Lunge vor allem noch durch Arzneimittel (198,969), hat stets eine beträchtliche Steigerung des Quecksilbergehaltes fast aller Organe zur Folge (198,431,968). Beispielsweise konnte im Lungengewebe eine Konzentration bis zu $50\mu\text{g}/100\text{g}$ Frischsubstanz nachgewiesen werden (198), ohne daß irgendwelche Anzeichen einer Intoxikation zu bemerken waren (198). Bei einer eindeutigen Intoxikation sind die Werte noch weiter erhöht, im Blut z.B. bis auf $180\mu\text{g}/100\text{ccm}$ (28).

Auch beim Tumorgeschehen kommt dem Quecksilber eine Rolle zu. So kann eine Überzufuhr an Quecksilber über eine längere Zeit ein Magen-Carzinom erzeugen (348). Im allgemeinen ist das Quecksilber im Tumor höher konzentriert als im normalen Muttergewebe (348). Dabei erweist sich das Quecksilber ähnlich anderen Metallen als Mitosegift im Sinne der Erzeugung einer Aredoxie.

Die Angabe, daß das Quecksilber in Dosen von 0,1 - 0,2 mg bei einmaliger Zufuhr beim Erwachsenen bereits toxisch wirke, ist sehr unglaubwürdig (275). Dagegen wird bei längerdauernder Einwirkung dieser Dosis eine chronische Vergiftung erzeugt. Es sei besonders darauf hingewiesen, daß das Quecksilber über den Magen-Darm-Trakt weit weniger giftig wirkt, als über die Lunge (115,126), da nur ein Teil der zugeführten Menge zur Resorption kommt. Dabei spielen vorwiegend die Löslichkeitsverhältnisse eine Rolle, so daß einzelne praktisch unlösliche Quecksilberverbindungen auch in sehr hohen Dosen ungiftig sind. Unter der Voraussetzung, daß das Quecksilber in gut löslicher und resorbierbarer Form zugeführt wird, erweisen sich beim Erwachsenen 0,17-0,37 g Quecksilber als letale Dosis.

Durch die nur vorübergehende Speicherung in der Leber kommt es bei der Quecksilberintoxikation zu keiner Leberschädigung (969).

Bei wiederholter Einnahme von Quecksilber durch die Lunge in toxischen Dosen tritt häufig eine Polyneuritis auf (124,1188), die bei den anderen Resorptionswegen überhaupt nicht oder nur geringgradig zu beobachten ist.

Das Quecksilber wirkt in subtoxischen Dosen als Diureticum (520), wobei es zur Hydrämie und Polychlorhydrie kommt (520). Diese Wirkung des Elementes geht schon vom Quecksilber im Gewebe aus und nicht erst vom abgelagerten Quecksilber in der Niere (520). Das wirksame Quecksilberprinzip ist dabei an eine Gallensäure gekoppelt (520). Bei der medikamentösen Anwendung liegt eine Kombination von renaler und extrarenaler Wirkung vor (520).

Bei der Intoxikation stört das Quecksilber auch die Hämoglobinsynthese (158). In subtoxischen Dosen dagegen wirkt es als unspezifisches Knochenmarksreizmittel (158,403) und regt dadurch die Hämoglobinbildung an (158,403), aber im wesentlich schwächeren Maße als das Kupfer (403).

Daneben erweist sich das Quecksilber als extremes Gift für Sulfhydryl-Fermente (1060) durch seine strenge Affinität zur Sulfhydryl-Gruppe (SH-Gruppe) (1060). In vivo ist diese Wirkung bei normaler Zufuhr stark abgeschwächt, da das Quecksilber meist an nichtenzymatische Sulfhydrylgruppen gebunden wird (1060). Als ausgesprochener Fermentinhibitor (1020) hemmt das Quecksilber unter anderen

Phosphatasen

Alkalische Phosphatase I (183)

Alkalische Phosphatase II (183)

Urease (786)

Arginase

Carboxylasen (631)

Brenztraubensäuredecarboxylase.

Die Inhibition ist dabei fast stets irreversibel. Nur im Falle der alkalischen Phosphatase II ist auch eine aktivierende Wirkung des Quecksilbers bekannt, wobei das Quecksilber als M_2 wirkt (185). (Dies ist ein Beispiel dafür, daß ein Element auch bei gleicher Konzentration einmal hemmend, dann aktivierend auf ein und dasselbe Ferment wirken kann).

Radium: Ra , OZ 88;

Der Radiumgehalt der Erdoberfläche liegt größenordnungsgemäß im Bereich von $10^{-10}\%$ (544,1188). Im menschlichen Körper kann es regelmäßig nachgewiesen werden und zwar in einer durchschnittlichen Konzentration von $0,00000018\% = 1,8 \cdot 10^{-7}\%$. Die Tabelle 70 (S.390) zeigt eine Zusammenstellung der bisher gefunden Organkonzentrationen.

Die Resorption des Radiums erfolgt durch den Magen-Darm-Kanal (876) und durch die Haut (876); die Hauptpforte für die Radiumaufnahme des Körpers ist aber die Lunge (861).

Die Konzentration des Radiums im Körper ist verschieden hoch je nach Beruf (2), Lebensweise (2,572), Aufenthaltsort (2,572) und anderen Faktoren. Daneben ist aber auch ein ständige, gesetzmäßig verlaufende Alterszunahme zu beobachten. Der Radiumgehalt des Körpers nimmt im Verlauf des Lebens (2,198,572,905) nach folgender Formel zu:

$$Y_x = Y_0 \cdot e^{ax}; \quad (198,572)$$

(Formel des gesetzmäßigen Altersanstieges der Organ-Radium-Konzentration).

In der Formel bedeuten

Y_0 : Anfangs-Radium-Gehalt bei der Geburt

x : Lebensalter in Jahren

a : Zunahmekoeffizient

Y_x : Radiumgehalt nach x Jahren.

Der Anfangs-Radiumgehalt bei der Geburt ist stark schwankend und unter anderem auch abhängig von der Radiumversorgung des Feten (198,572). Diese wird ihrerseits vom Radiumgehalt des mütterlichen Organismus mitbestimmt, der selbst wiederum abhängig ist vom Aufenthaltsort (2,572), Alter (572) und Beruf (2) der Mutter.

Der Zunahmekoeffizient a beträgt für den menschlichen Körper bei normalen Umweltverhältnissen 0,04 (572). Für die Lunge ist er 0,07 infolge der stärkeren Exposition dieses Organes (572). Zu der Altersvermehrung des Radiums im Körper kommt es vor allem durch eine äußerst langsame Ausscheidung (876), die über Galle (876) und Urin (876) erfolgt. Das restliche Radium wird im Körper gespeichert, 98 % davon im Knochensystem (124,753,876). Dort wird es in ähnlicher Weise wie Blei abgelagert (124). Nur bei einer verstärkten Zufuhr erfolgt auch eine Ablagerung in der

Tabelle 70 : Radiumgehalt des Körpers und einiger Organe.
(2,32,198,455,466,452,572,573,581,905,1188,459)

Körper	0,000000032 - 0,18 - 2,6 $\mu\text{g}/100\text{g}$
Körper	0,0000224 - 126 - 1820 $\mu\text{g}/\text{total}$
Milz	0,0001 - 0,033- 0,1 $\mu\text{g}/100\text{ g Frisch-}$
Leber	0,0001 - 0,033- 0,1 $\mu\text{g}/\text{substanz}$
Lunge	0,00003 - 0,0131-0,065

---.---.---.---.---.---

Leber (124). Durch die Radium-Aufnahme der Knochen kommt es dort zu einer meßbaren Abnahme des Gehaltes an alkalischen Phosphatase (753). Die übrigen Gewebephosphatase sind von dieser Einwirkung nicht betroffen (753). Mutmaßlich handelt es sich bei dieser Fermentabnahme um eine Einwirkung der γ -Strahlung (753) und damit nicht um eine spezifische Radium-Wirkung. Auch im Körper wird das Radium stets von Uran und Thorium begleitet (459), ähnlich wie in der Erdoberfläche.

Als Einzeldosis wirken beim Erwachsenen angeblich schon 2 μg Radium letal (775). Diese Dosis soll auch dann, wenn sie über Jahre verteilt gegeben wird, (249), immer noch toxisch, wirken da ja schon die normale Zufuhr die Ausscheidungsfähigkeit des Körpers übersteigt. Dies wirkt sich vor allem bei Arbeitern aus, die mit Radium aus beruflichen Gründen in Berührung kommen (Leuchtfarben) (217). Das Radium wirkt dabei vorwiegend als Sarkom-erzeugendes Element (217). Der Schneeberger Lungenkrebs entsteht durch Radium und Radon-Einwirkung in den dortigen Gruben (217). Hierzu ist zu erwähnen, daß häufig kein Unterschied in der Betrachtung von Radium und Radon gemacht wird, so daß die Einwirkung nur schwer herauskristallisiert werden kann.

Ähnlich wie beim Blei können die Blut-Radium-Werte als Indikator für eine toxische Gefährdung betrachtet werden. Die Toleranzwerte betragen dabei 0,00001 - 0,0001 $\mu\text{g}/100\text{ ccm}$ (569). Werte, die darüber liegen, zeigen eine ernsthafte Gefährdung des Arbeiters an.

Radium-Emanation : Siehe Edelgase !

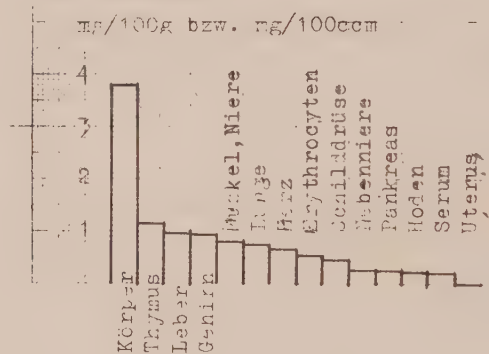
Radon: Siehe Edelgase !

Außerdem kann Rubidium regelmäßig nachgewiesen werden in Hypophyse (198,797), Milz (198), Muttermilch (220,945), Parotis (198), Zirbeldrüse (797) und im Urin (466).

Das Rubidium ist also im Körper gar nicht so selten, wie man allgemein anzunehmen geneigt ist. So ist es z.B. darin häufiger als Mangan zu finden (282,466). Auffallenderweise tritt das Rubidium dabei vor allem in jenen Organen auf, die nicht besonders Mangan-reich sind (282,466).

Trotz der nicht gerade geringen Konzentration des Rubidiums im Körper ist über den Stoffwechsel dieses Elementes, insbeson-

Abbildung 64 : Rubidiumgehalt des Körpers, der Organe und Körperflüssigkeiten.



dere über Aufnahme und Ausscheidung so gut wie nichts bekannt.

Beim Menschen ist ein Rubidium-Mangel unbekannt. Auch beim Tier konnte bisher ein derartiger Mangel weder experimentell noch natürlich vorkommend beobachtet werden (287).

Während der Stillperiode steigt der Gehalt der Säuglingsleber an Rubidium ständig an (220). Im späteren Leben schwankt dann der Lebergehalt beträchtlich. So kann bei Erkrankungen verschiedener Art ein Ansteigen des Leber-Rubidium-Gehaltes beobachtet werden (8,5 - 11,95 - 15,4 mg/100g Frischsubstanz) (198). Das schwach radioaktive Element (466) verweist sich in mittleren Dosen als ausgesprochen giftig. Dies berechtigt aber nicht zu der Behauptung, daß es biologisch indifferent sei oder gar lebensfeindlich in jeder Konzentration (364).

So wirkt es wie viele andere Metalle als ein unspezifisches

Knochenmarksreizmittel (403) und damit günstig auf die Hämoglobinsynthese (158,403), allerdings schwächer als das Kupfer (403). Daneben hat es die Eigenschaft, eine große Zahl der Funktion des Kaliums an dessen Stelle ausüben zu können, wenn auch nicht alle (287). So kann es beispielsweise in der Ringerlösung des Kalium im Sinne der Wirkung auf die Herzmuskelaktion des Frosches gleichwertig ersetzen (166). Ferner neutralisiert es genau wie das Kalium die beim intermediären Zellstoffwechsel entstehenden "fixen Säuren", z.B. die Milchsäure (905). Ebenso wie Kalium aktiviert es die Apo-Tryptophanase (382).

Diese teilweise Ersetzbarkeit des Kaliums durch Rubidium einerseits und die Bedeutung von Kalium für die Erythrocyten andererseits lassen vermuten, daß das Rubidium zumindestens im Erythrocyten als Biokatalysator wirkt (874).

Ruthenium : Ru , OZ 44 ;

Ruthenium kommt in der Erdoberfläche in einer Konzentration von rund $5 \cdot 10^{-6} \%$ (466,1188). Über sein Vorhandensein und seine eventuelle biologische Bedeutung im menschlichen Körper ist nichts bekannt.

Samarium : Siehe Seltene Erden !

Scandium : Sc, OZ 21 ;

Das Scandium ist in der Erdoberfläche mit rund $6 \cdot 10^{-4} \%$ vertreten (466,1188). Das Element kann innerhalb des menschlichen Körpers bisher nur im Knochen (466, 638) und im Urin (638) nachgewiesen werden. Dabei ist seine Konzentration im Knochen etwa 100mal geringer als in der Erdoberfläche (638). Aus diesem Grund wird ein Mechanismus vermutet, der das Scandium im Körper abfängt und der Ausscheidung zuführt (638), die vorwiegend über die Nieren erfolgt (638).

Selen : Se , OZ 34 ;

Die Konzentration des Selen in der Erdoberfläche beträgt etwa $10^{-5} \%$ (466,1188). Im Körper kann das Element regelmäßig gefunden werden (2) und zwar im Knochen (198,379,466,874), in der Muttermilch (874), im Zahn (874) und im Urin (466). Der Uringehalt zeigt sich stark abhängig vom örtlichen Selen-Bodengehalt. Der Urin enthält dabei (0) - 32,2 - 133 μg Selen pro 100ccm (466). Bei normalen Selengehalt des Bodens war das Element nur

gelegentlich im Urin nachweisbar.

Über die Aufnahme des Selen ist nur wenig bekannt. Das Element scheint sowohl in anorganischer wie in organisch gebundener Form resorbiert zu werden. In der Leber, der Niere und dem Serum läßt sich ein hitzelabiler Faktor nachweisen, der Selenat in Selenit umwandelt unter Abspaltung von flüchtigen Selen (837). Daneben kann noch gezeigt werden, daß der Körper anorganisches Selen in organisch gebundenes umwandeln kann (694).

Bei Überzufuhr wird das Selen im Blut an ein Protein gebunden (698). Dabei werden etwa 80 % des Blutselens von den Erythrocyten aufgenommen, die restlichen 20% sind an Serumproteine gebunden (695).

Im Gewebe zeigen allgemein die Zellkerne die Fähigkeit, Selen speichern zu können (874).

Die Ausscheidung des Selen scheint weitgehend von der zugeführten Menge und von der vorliegenden Form des Elementes abhängig zu sein. Ein Teil wird über die Lungen als Dimethylselenid $(CH_3)_2Se$ expiriert (693, 697, 910). Daneben können in der Ausatemungsluft nicht näher bestimmte, selenhaltige flüchtige Substanzen nachgewiesen werden, die einen auffälligen Mercaptan-geruch verbreiten (874). Neben der Lunge (693, 697, 910) ist die Niere (692) das Hauptausscheidungsorgan für Selen. Daneben kann noch eine geringe Ausscheidung durch die Darmwand (692) und durch die Galle (696) festgestellt werden. Auch mit der Muttermilch wird das Selen aus dem mütterlichen Körper entfernt (694, 874).

Das Selen ist als toxisches Element bekannt (591, 874, 1155). Der Schwellenwert für die toxische Wirkung liegt dabei für den Erwachsenen bei einer Aufnahme von 7,5 - 15 mg / Tag (775). Dieser Wert wird an einigen Orten der Erde, die einen besonders selenreichen Boden besitzen, durch den dadurch bedingten Selenreichtum der Pflanzen (388) erreicht. In der Norm liegt aber die Tagesaufnahme weit unter diesem Schwellenwert. In selenreichen Gebieten treten auch beim Weidevieh Schäden auf, die als Alkali-Disease bekannt sind (874), weil man ursprünglich das Selen als Krankheitsursache nicht erkannte. Als toxisch erweist sich dabei ein Futter mit mehr als 0,5mg Selen pro 100g Futter (388). Die Giftwirkung beruht weitgehend auf einer ausgedehnten Fermentblockade, die insbesondere die Atmungsfermente erfaßt und dadurch zu Gewebsschäden führen kann. Zusätzlich erweist sich das Selen als ein ausgesprochenes Glycolyse-Gift (874).

Daneben liegt noch eine auffällige Beziehung zwischen der Karies-Anfälligkeit der Zähne und dem Selenbodgehalt vor (372). Bei Selen-reichem Boden, der seinen Ausdruck auch in erhöhten Urin-Selen-Werten findet (372), zeigt sich eine deutliche Steigerung der Kariesbereitschaft (372,1044). Die näheren Zusammenhänge dieser Erscheinung sind noch nicht erforscht.

Seltene Erden :

Diese Elemente, die auch als Lanthaniden bezeichnet werden, weil sie im Periodischen System an Lanthan anschließen, zeigen weitgehende Übereinstimmung in ihrem chemischen und biologischen Verhalten, so daß sie gemeinsam besprochen werden. Da zudem das Lanthan eng mit ihnen verwandt ist, wird auch dieses Element hier behandelt, obwohl es keine Seltene Erde im strengen Sinne ist. Die einzelnen Elemente sind in der Tabelle 72 zusammengefaßt.

Tabelle 72: Übersicht über die Seltenen Erden einschließlich Lanthan. (466,1188).

Element	Symbol	OZ	Massenhäufigkeit in der Erdoberfläche
Lanthan	La	57	0,00035 %
Cer	Ce	58	0,0015 %
Praseodym	Pr	59	0,00025 %
Neodym	Nd	60	0,0009 %
Promethium	Pm	61	?
Samarium	Sm	62	0,00035 %
Europium	Eu	63	0,0001 %
Gadolinium	Gd	64	0,00035 %
Terbium	Tb	65	0,00005 %
Dysprosium	Dy	66	0,00043 %
Holmium	Ho	67	0,00005 %
Erbium	Er	68	0,00024 %
Thulium	Tm	69	0,00005 %
Ytterbium	Yb	70	0,00034 %
Lutetium	Lu	71	0,00007 %

Einige dieser Elemente besitzen noch mehrere Bezeichnungen. So wird das Promethium auch Illinium, Symbol Il, genannt (1188). Das Lutetium wird häufig auch als Cassiopeium, Symbol Cp, bezeichnet (1188). Für Promethium findet sich gelegentlich auch

die Bezeichnung Florentium, Symbol Fl (1188). Für das Samarium wird häufig statt des Symboles Sm auch das Zeichen Sa gebraucht (1188), ebenso für Thulium mit dem Zeichen Tm das Symbol Tu (1188). Die letztere Bezeichnung ist aber international nicht anerkannt, da sie mit dem in Frankreich üblichen Zeichen Tu (Tungsten) für Wolfram verwechselt werden kann (1188).

Erwähnt sei noch, daß sich auch in neuerer Literatur gelegentlich noch die Bezeichnung Didym(ium) findet (107,558). Diese Substanz stellt ein aus Praseodym und Neodym bestehendes Gemenge dar, das früher als einheitliches Element angesehen wurde.

Insgesamt beträgt die Häufigkeit der Seltenen Erden einschließlich des Lanthans rund 0,005 % in der Erdoberfläche (1188). Es sei bemerkt, daß die Bezeichnung Seltene Erden ein historischer Begriff ist, der nichts über die Häufigkeit dieser Elemente aussagt. Einzelne Seltene Erden sind in der Erdoberfläche häufiger vertreten als z.B. das Cadmium.

Auch im menschlichen Körper können die Seltenen Erden nachgewiesen werden. Im einzelnen wurden sie bisher in folgenden Organen und Körperflüssigkeiten entdeckt: Blut (453), Gehirn (Ce) (198), Knochen (La, Ce, Pr, Nd, Gd, Dy,) (453, 466, 558, 638), Milz (Ce) (452), Haut, Zahn und im Urin (La, Ce, Pr, Nd). Die Konzentration im Knochen beläuft sich dabei im Durchschnitt auf 0,42 $\mu\text{g}/100\text{g}$ Frischsubstanz (638). Diese im Verhältnis zur Häufigkeit in der Erdrinde äußerst geringe Konzentration (638) wird vor allem dadurch hervorgerufen, daß die Seltenen Erden nur zu einem ganz geringen Prozentsatz aus der Nahrung resorbiert werden (311).

Zudem werden diese Elemente im Organismus abgefangen, bevor sie sich in die Knochensubstanz einlagern können (638). Die Ausscheidung erfolgt fast ausschließlich über den Darm (311). Im Zahn können die Seltenen Erden an die Stelle von Calcium treten, ohne die Apatitform zu zerstören (611).

Die Seltenen Erden aktivieren eine Anzahl von Fermenten (263, 311), so die Succinodehydrogenase (473, 986) und als M_2 die Phosphoglucomutase (966). Die Konzentration der Seltenen Erden im menschlichen Körper ist aber zu gering, als daß sie als natürliche Aktivatoren dieser Fermente in Frage kämen (473). Darüber hinaus weisen die Seltenen Erden eine Beeinflussung derjenigen Teile des Stoffwechsels auf, an denen die Phosphorsäure in irgendeiner Form

mitbeteiligt ist (56). Man spricht hier von einer phosphatatischen Wirkung der Seltenen Erden (56). Allgemein zeigen diese Elemente die Fähigkeit, Phosphorsäureverbindungen zu zerlegen oder deren Entstehung zu verhindern (57). Sie wirken dabei als ausgesprochene Phosphorsäureacceptoren. Diese als anorganische Katalyse (56) zu betrachtende Spaltung von Phosphorsäureestern durch Seltene Erden (49) zeigt eine deutliche Abnahme der katalytischen Aktivität mit steigendem Atomgewicht der Seltenen Erden (49). Im einzelnen können die Umwandlung von Meta- in Orthophosphat und die Aufspaltung von Pyro- und Polyphosphaten gezeigt werden (49).

Daneben ändern die Seltenen Erden vielfach die elektrische Ladung von Eiweißmolekülen (56) und beeinflussen Diffusionsvorgänge. (56). Dadurch wird ohne weiteres verständlich, daß sie auf den Gesamtstoffwechsel einwirken, insbesondere auf den Eiweiß- und Lipidstoffwechsel (56).

Die Hemmung verschiedener Fermente (263,311), so der alkalischen Phosphatase I (185) und der Serumlipase (160) durch Seltene Erden ist eindeutig erwiesen. Dabei steht aber die Frage noch offen, ob dieser Effekt eine direkte Wirkung der Seltenen Erden ist, oder ob er durch ihre phosphatatische Wirkung mit ausgelöst wird. Desgleichen ist noch unentschieden, ob die blutgerinnungshemmende Wirkung der Seltenen Erden (57,232,233,497,916,1056, 1057,1058) eine eigene Reaktion darstellt, oder ob sie ebenfalls mit der phosphatatischen Wirkung dieser Elemente zusammenhängt. Die Seltenen Erden erweisen sich dabei als ausgesprochene Antiprothrombine (1056). Sie vermindern den Prothrombingehalt des Blutes (57,1057) und hemmen dadurch die 1. Phase der Blutgerinnung (232). Das Vitamin K bewirkt dabei eine Normalisierung des durch Seltene Erden erniedrigten Prothrombinspiegels (1057). Der Körper hat die Fähigkeit, durch Berührung der Seltenen Erden mit Körpersäften, insbesondere mit dem Serum, die Seltenen Erden in katalytisch unwirksame Verbindungen überzuführen (57) und dadurch unschädlich zu machen (57). Diese Erscheinung ist der Hauptgrund dafür, daß oral oder auch subcutan zugeführte Seltene Erden diese Wirkung nicht oder nur minimal zeigen (57,497). Die langsame Resorption erlaubt dem Körper die aufgenommenen Seltenen Erden sofort zu inaktivieren, noch ehe sie in der aktiven Form eine spürbare Konzentration erreichen können. Die

Inaktivierungsfähigkeit des Körpers für Seltene Erden einerseits und die minimale Resorption andererseits bedingen die äußerst geringe Giftigkeit der Seltenen Erden (990).

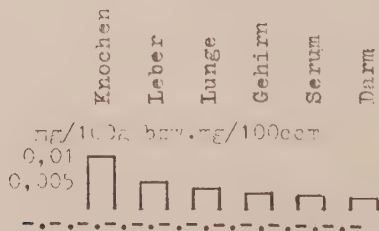
Silber: Ag, OZ 47 ;

Silber ist in der Erdoberfläche zu 0,000004% enthalten (364, 466,544,1188). Im menschlichen Körper kann das Element regelmäßig nachgewiesen werden (413,466). Über die Konzentration des Elementes im Körper sind keine Angaben vorhanden; sein Gehalt in einzelnen Organen entspricht in etwa der Konzentration in der Erdoberfläche. Die Tabelle 73 und die dazugehörige Abbildung 65 geben den Silber-Gehalt einzelner Organe und Körperflüssigkeiten wieder.

Tabelle 73 : Silbergehalt einzelner Organe und Körperflüssigkeiten. (32,198,591,1188).

Knochen	0,01mg/100g Frischsubstanz
Leber	0,005
Lunge	0,004
Gehirn	0,003
Darm	0,002
Serum	0,0024 mg/100ccm

Abbildung 65 : Silbergehalt einzelner Organe und Körperflüssigkeiten.



Silber kann ferner qualitativ nachgewiesen werden in Herz (198), Hoden (797), Muttermilch (1173), Nebenniere (198,797), Niere (198),

Pankreas (198), Schilddrüse (198, 466), Skelettmuskel (198), Tonsillen (466), Uterus (198), Zahn (198, 611), sowie im Kot (591) und Urin (591).

Die dem Körper mit der Nahrung zugeführte Silber-Menge beträgt im Durchschnitt beim Erwachsenen 0,088 mg/Tag (591). Der größte Teil dieser Menge wird unverändert mit dem Kot wieder ausgeschieden, nur ein Bruchteil gelangt zur Resorption. Bei der Einwirkung von Silber-Medikamenten auf die Epidermis kann festgestellt werden, daß das Silber auch durch die Haut aufgenommen wird (197, 198, 219).

Die Ausscheidung des einmal resorbierten Silbers erfolgt hauptsächlich durch den Darm und nur ganz minimal durch den Urin. Aber auch die Darmausscheidung verläuft sehr träge. So kommen selbst bei schwerer Argyrosis nur 0,3mg Silber pro Tag mit dem Kot zur Ausscheidung (524), die Urinausscheidung ist dabei überhaupt nicht oder nur unwesentlich erhöht (524).

Normalerweise werden im Kot 0,058 mg Silber pro Tag ausgeschieden (591).

Über den Silberstoffwechsel im Körper selbst ist nichts bekannt. Innerhalb des Gehirnes findet sich eine auffallende Silberanreicherung im Thalamus (106). In manchen Tumoren kommt das Silber höherkonzentriert vor als im normalen Muttergewebe (348). Bei der medikamentösen oder sonstigen Überzufuhr von Silber kann es unter Umständen zur Argyrie oder Argyrosis kommen (249). Bei dieser Erkrankung wird das Silber in Form von Silbersulfid in der Haut und in den Schleimhäuten sowie in einzelnen Organen, z.B. Nieren und Knochen, abgelagert. Bei einer Überzufuhr über längere Zeit (chronische Intoxikation) kommt es zu einer Polyneuritis (124). Die Ursachen hierfür sind noch weitgehend unbekannt.

Ein fördernder Einfluß des Silbers für irgendwelche Lebensvorgänge konnte bis heute noch nicht nachgewiesen werden. Dagegen zeigt sich das Silber vielfach als reversibler Fermentinhibitor (1020), so z.B. bei alkalischen Phosphatase I (183), bei der Arginase, bei der Brenztraubensäuredecarboxylase und bei der Urease (786). Daneben ist noch seine oligodynamische Wirkung auf das Bakterienwachstum bekannt (249), die etwa 20 mal stärker ist als die des Kupfers (249).

Am Rande sei noch erwähnt, daß Silbersalze lokal zur Bekämpfung

der Zahnkaries angewendet wurden, wobei Methode und Erfolg stark umstritten sind (1119).

Silizium : Si, OZ 14 ;

Die Häufigkeit des Siliziums in der Erdoberfläche beträgt rund 27 % (364, 466, 544; 1188). Die Konzentration des Elementes im menschlichen Körper mit durchschnittlich 0,0012% liegt weit darunter. Die Verteilung des Siliziums über den Organismus ist recht unterschiedlich, wie die Tabelle 7 (S. 401) und die dazugehörige Abbildung 66 (S. 402) zeigen. Das Element kann außerdem noch nachgewiesen werden in Bindegewebe (2,133, 274, 302,466,467,610,873,1020,1044), elastischem Gewebe (918), Fascien (610), Galle (558), Haare (791,1020), Muttermilch (1173), Nägel (791), Parotis (198), Zirbeldrüse (797), sowie in Pankreassteinen (440) und im Kot (591).

Im Magen-Darm-Kanal wird nur ein Teil des mit der Nahrung angebotenen Silizium resorbiert. Der Bedarf des Erwachsenen liegt bei 1-5mg/Tag (274) und wird durch das Angebot ohne weiteres gedeckt. Aus diesem Grund ist ein Silizium-Mangel weder beim Menschen, noch beim Tier bekannt.

Ein weiterer Teil des Siliziums im Körper wird auf dem Weg über die Lunge resorbiert, wohin es vor allem mit eingeatmetem Staub gelangt.

Die Ausscheidung des Siliziums erfolgt vorwiegend durch den Dickdarm (133) und die Nieren (32,133,558); eine weitere Rolle bei der Ausscheidung spielen die Galle (558) sowie periphere Organe (791) wie die Haut mit ihren Anhangsgebilden (791). Die in der Tabelle 75 wiedergegebenen Werte stellen die durchschnittliche Ausscheidung beim Erwachsenen dar, wobei bei der Kotfraktion auch das nichtresorbierte Nahrungs-Silizium mit enthalten ist.

Tabelle 75 : Silizium - Ausscheidung. (133, 591, 1020).

Urin	9,349	-	32,123	-	122,167 mg / Tag
Kot	46,747	-	118,082	-	228,403 mg / Tag

Der Siliziumgehalt des Blutes ist relativ konstant und zeigt keinerlei Alters- oder Geschlechtsunterschiede (1165,1188), sowie keine Veränderungen bei Erkrankungen (1188). Inner-

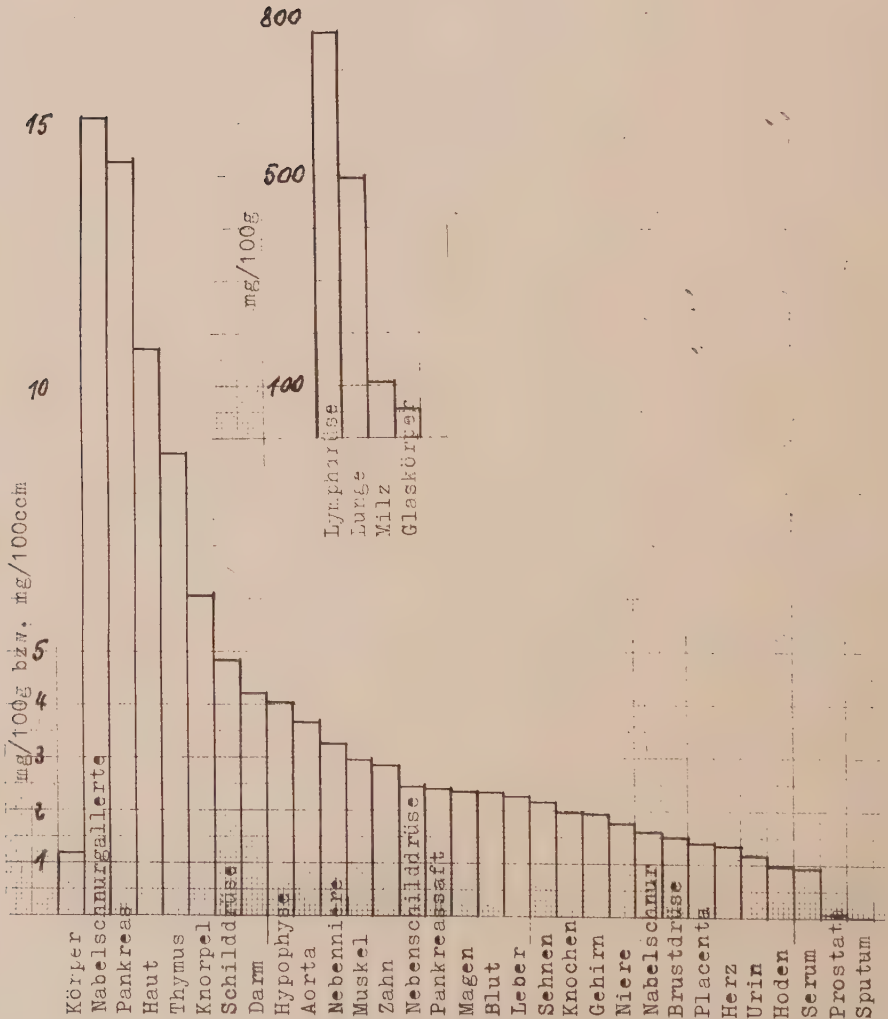
Tabelle 74 : Siliziumgehalt des Körpers, der Organe und der Körperflüssigkeiten. (2,32,124,127,133,198,296, 431,436,438,466,467,530,591,609,611,762,791,812, 873,1020,1126,1164,1165,1188).

Körper	0,0005	-	0,0012	-	0,002 %
Körper	380	-	835	-	1400 mg total
Lymphdrüsen	230	-	770,067	-	1542,64 mg/100g
Lunge ¹⁾	0,935	-	499,624	-	3137,69 Frisch-
Milz	0,795	-	107,116	-	252,43 sub-
Glaskörper	2,8	-	53,703	-	140 stanz
Nabelschnurgallerte	11,7	-	15,15	-	18,6
Pankreas	1,254	-	14,311	-	47,8
Haut	0,186	-	10,753	-	45,012
Thymus			8,74		
Knorpel	4,05	-	6,075	-	8,1
Schilddrüse	2,94	-	4,831	-	6,26
Darm	3,74	-	4,208	-	4,675
Appendix			12,92		
Dünndarm			8,93		
Duodenum	1,9	-	8,05	-	15,2
Dickdarm	3,8	-	4,465	-	5,13
Hypophyse	2,304	-	4,032	-	5,76
Aorta	1,596	-	3,648	-	5,7
Nebenniere	0,98	-	3,29	-	5,6
Skelettmuskel	1,122	-	2,944	-	6,84
Zahn			2,85		
Nebenschilddrüse			2,45		
Magen	0,95	-	2,375	-	3,8
Leber	0,561	-	2,273	-	6,5
Sehnen	1,2	-	2,148	-	2,992
Knochen	1,122	-	1,964	-	2,805
Gehirn	1,028	-	1,94	-	4,02
Großhirnrinde	0,96	-	2,112	-	3,264
Brücke	1,152	-	2,688	-	4,228
Medulla oblg.	1,152	-	4,416	-	7,68
Kleinhirn			1,344		
Dura mater	0,96	-	2,112	-	3,264
Periphere Nerven	1,5	-	3,45	-	6,9
Niere	0,86	-	1,793	-	2,795
Nabelschnur			1,6		
Brustdrüse			1,5		
Placenta			1,4		
Herz	0,114	-	1,346	-	2,805
Hoden	0,56	-	0,98	-	1,4
Prostata			0,0825		
Pankreassaft			2,407	mg /	100 ccm
Blut	0,140	-	2,366	-	29
Urin	0,397	-	1,196	-	2,01
Serum	0,533	-	0,935	-	1,215
Sputum			0,012		

Anmerkung 1): Vergleiche hierzu die Ausführungen S. 405 !

Abbildung 66: Siliziumgehalt des Körpers, der Organe und der Körperflüssigkeiten.

(Aus technischen Gründen mußten zweierlei Maßstäbe verwendet werden. Der im ersten Teil der Darstellung angelegte Maßstab verhält sich zum zweiten Maßstab wie 100 : 1 .)



halb des Blutes kann eine noch nicht näher bekannte organische Silizium-Verbindung nachgewiesen werden (466). Auffallend ist, daß sich das Silizium im Blut im Hinblick auf die Funktion der Nebenschilddrüsen (Epithelkörperchen) wie das Calcium verhält (77). Bei Zufuhr von Nebenschilddrüsenhormon (Parathormon) kommt es zum Ansteigen (77,133), bei Entfernung der Nebenschilddrüsen neben der parathyreoopriven Tetanie zum Absinken des Silizium-Blutspiegels (2,133,77).

Die Einatmung von Silizium, vor allem als amorphe Kieselsäure oder als Quarzstaub, verursacht eine Steigerung der Silizium-Ausscheidung im Urin (124,591); der Blutspiegel bleibt dabei unverändert (124,431,629,1164,1165). Auch bei oraler Belastung kommt es zu einer beschleunigten Ausscheidung durch den Urin (1164).

Im Alter ist der Silizium-Gehalt der Organe verringert. Das Silizium geht während der Schwangerschaft diaplacentar auf dem Fet über. Der fetale Organismus enthält 1-2mg/Silizium 100g Frischsubstanz (198).

Im Körper wird das Silizium vor allem im Bindegewebe abgelagert. Dort dient es zur Festigung der Gewebestruktur (2, 763). Das Silizium liegt dabei als alkohollöslicher Ester der Ortho- oder der Polykieselsäure mit Cholesterin oder dessen Verwandten als Komponente vor (763). Diese hochmolekularen Stoffe weisen eine netzartige Faserstruktur auf (763). Diese Struktur kann im Bereich des gesamten Bindegewebes nachgewiesen werden; ein anorganisches Kieselsäureskelett dagegen wurde beim Menschen und auch bei den höheren Tieren nicht gefunden (904). Besonders eindrucksvoll kann die Faserstruktur der organischen Kieselsäure innerhalb des Körpers im Glaskörper des Auges (904) und in der Nabelschnurgallerte nachgewiesen werden. (Warthonsche Sulze). Das Silizium erfüllt also im Körper plastische Aufgaben (543, 791). Seine Affinität für das Bindegewebe läßt es verständlich erscheinen, daß das Element bei Überzufuhr Bindegewebswucherungen fördert (32,843a,1185).

Durch seine hohe Konzentration in verschiedenen endokrinen Drüsen (198, wird vielfach die Vermutung ausgelöst, daß das Silizium auch innerhalb des Hormonhaushaltes eine Rolle spielt. Ohne daß Einzelheiten bekannt wären, wird es meist als notwendig für die Funktion der Fortpflanzungsorgane (364) und der

damit verbundenen endokrinen Drüsen betrachtet. Auffallenderweise ist das Silizium in der Struma stärker konzentriert als in der normalen Schilddrüse. Es werden hier stets mehr als 18,6mg Silizium pro 100g Frischsubstanz nachgewiesen (466).

Neben seiner Cholesterin-Ester-Form wird das Silizium auch sonst als Bestandteil von Lipoiden gefunden (591). Im Gehirn ist das Element neben den in der Tabelle 74 (S.401) angegebenen Konzentrationszentren vor allem noch in der Substantia nigra zu finden (874). Im Zahn kann das Element an die Stelle von Calcium treten, ohne dadurch die Apatitform zu zerstören (611).

In der Lunge sind über 50 % des Siliziums als Silizium-Ester vorhanden (198,763). In diesem Zusammenhang sei erwähnt, daß der sogenannten Lungensand beim Gesunden keine Quarzpartikel enthält (198), sondern isotrope Aggregate kalkiger oder phosphatatischer Natur darstellt (198).

Das Silizium spielt in Form der Kieselsäure (SiO_2) eine wesentliche Rolle bei der sogenannten Silikose der Lunge (325,820). Bei dieser Erkrankung, die nur auf dem Wege der Inhalation (77) von kristallisierter Kieselsäure (Quarz) zustande kommt (145,325,820,1185), liegt eine spezifische Form der Staublungenkrankheit vor. Metallisches Silizium kann keine Silikose erzeugen (790).

Dagegen werden durch Silikate (77,820) Sonderformen der Staublungenkrankheit, die Silikatosen, erzeugt, von denen die Asbestose (345,1185) die bekannteste ist. Unterschiede in der Verlaufsform und in der Schwere der beiden Arten von Staublungenkrankheiten berechtigen dazu, beide als getrennte Erkrankungen zu betrachten, wenngleich vielfach die Silikatoze als eine leichtere Sonderform der Silikose betrachtet wird (77,820).

Bei der Silikose ist der Blut-Silizium-Gehalt nie merklich gesteigert (431,629,1164,1165,1188). Dagegen ist die Urinausscheidung des Elementes erhöht, wenn sie auch die pathologisch zugeführten Mengen nur unmerklich reduzieren kann. Oral aufgenommenes Silizium ist in keiner Form, auch nicht als Quarz, in der Lage, eine Silikose irgendwelcher Art zu erzeugen. Charakteristisch für die Silikose ist die Erhöhung des Siliziumgehaltes der Lunge. Die Konzentrationssteigerung verläuft dabei proportional der Silikoseschädigung (812). Der Silizium-

gehalt der silikotisch veränderten Lunge wird je nach Schwere der Erkrankung mit 1,15 - 877,381 - 3140 mg / 100 g Frischsubstanz (198,466,467,820) angegeben. Da bei Siliziumkonzentrationen über 230 mg/100g Frischsubstanz stets eine ausgeprägte Silikose gefunden werden konnte (812), ist mit Sicherheit anzunehmen, daß die in der Tabelle 74 (S. 401) angegebenen Spitzenwerte für den Siliziumgehalt der Lunge aus Silikose-Lungen stammen.

Umstritten ist noch immer die Entstehung der Silikose. Offensichtlich handelt es sich bei dieser Erkrankung um einen zweizeitigen, ätiologisch ineinandergreifenden Vorgang (1185). Am Anfang der Erkrankung steht die indifferente Staubwirkung, die auch durch kieselsäurefreie Staubarten (Kohle, Graphit, Diamant, Corborund, usw.) bewirkt wird (843a, 1185). Dabei kommt es zur Bildung konzentrisch geschichteter kollagener Faserknötchen in der Lunge (843a, 1185), die den Silikose-Knötchen weitgehend ähneln (843a).

Diese Bindegewebswucherungen sind zunächst mechanisch verursachte reine Fremdkörperreaktionen (1185). In diesem Zusammenhang sei erwähnt, daß silikogener Staub fast ausnahmslos einen Mischstaub darstellt (1185).

Auch bei der Silikose kommt es zur Bildung der geschichteten Bindegewebsknoten (467, 1185), die durch die Besonderheit des Staubes jedoch quarzhaltig sind. Hier setzt nun die spezifische Quarzwirkung ein. Durch sie kommt es innerhalb der Bindegewebsknötchen, die besonders in den Alveolarsepten gelagert sind (1185), zu einem mehr oder weniger ausgedehnten zentralen Zerfall. (1185).

Daß zur Auslösung der Silikose unbedingt die indifferente Fremdkörperreaktion erforderlich ist, geht vor allem daraus hervor, daß frisch gebrochener Quarz besonders pathogen ist (471), während abgelagertes oder gar gefettetes Gestein (470), dessen Kanten nicht mehr so scharf sind und dessen reine Fremdkörperreaktion deshalb geringer ist, weniger oder gar nicht silikogen wirkt (470). Das für die Silikose typische Erscheinungsbild tritt jedoch erst mit der chemischen Wirkung der Kieselsäure (812, 1185) in den Faserknötchen ein. Anderen Staubarten ist diese Wirkung fremd, weswegen auch Gesteine, die eine größere Härte

aufweisen, trotz des gegenüber der Quarzwirkung vermehrten Fremdkörperreizes nie zur Silikose führen können.

Die chemische Wirkung des Quarzes bei der Silikose liegt noch weitgehend im Dunkeln. Auffallend ist zunächst einmal, daß bei der Silikose das Verhältnis der Orthokieselsäure zur Polykieselsäure gegenüber der Norm zugunsten der letzteren verschoben ist (467). In den Bindegewebswucherungen kommt es zur Bildung von organischen Kieselsäureverbindungen (467), die nach dem Zerfall der Knötchen wieder frei werden. Dadurch kann die Kieselsäure erneut ihre spezifische Wirkung entfalten und dringt dabei immer tiefer in das Gewebe ein. Die wichtigsten Etappen dieses langsamen Kieselsäuretransportes sind in der Abbildung 67 (S. 407) dargestellt.

Wesentlich ist dabei die geringe Löslichkeit des Quarzes. Die einmal gelöste Kieselsäure ist für die Entstehung oder den weiteren Verlauf der Silikose bedeutungslos (1165). Dies ist auch der Hauptgrund, weswegen eine orale Siliziumbelastung den Verlauf der Silikose nicht beeinflußt.

Die engere Ursache der Silikose ist im Lipidstoffwechsel zu suchen. Einmal werden Lipide bevorzugt an Quarz (470) und, wenn auch weniger intensiv, an Silikaten adsorbiert (470). Die Fähigkeit der Kieselsäure, mit einzelnen Lipoiden Komplexe zu bilden, wurde schon erwähnt (198, 763).

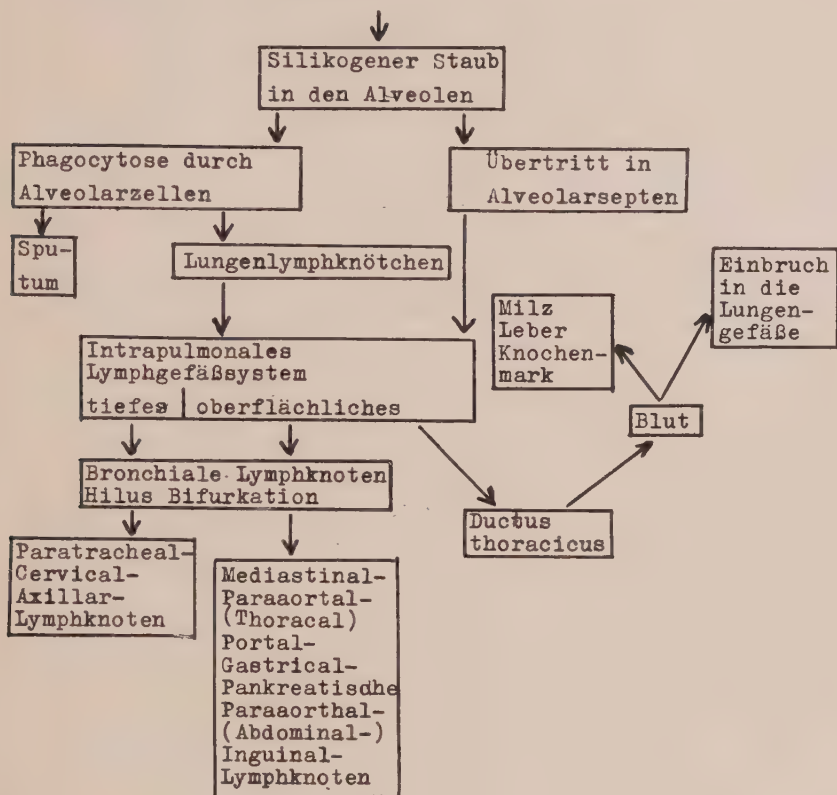
Darüber hinaus weist aber die Kieselsäure bei der Silikose eine ausgesprochene, spezielle Aktivierung der Phospholipoidkomponente auf (468). Durch diese Wirkung kommt es zu einem reaktiven Rückgang der phosphorfreien Lipoidsubstanzen (470).

Während beim Gesunden das Verhältnis

(Lipidester + Fette) : Phospholipide

größer als 1 ist (468), sinkt es bei der Silikose unter 1 ab (468). Eine derartige Verschiebung findet sich auffallenderweise auch bei der Lungentuberkulose (468). Darauf und auf die Tatsache, daß durch Kieselsäure die Cholesterinester gespalten werden (470), führt man die Begünstigung der Tuberkulose durch Silikose und Quarzstaub zurück (469, 470). Letzten Endes ist dies auch mit die Ursache für das relativ häufige Vorkommen der kombinierten Erkrankung in Form der Silicotuberkulose (470). Die Aktivierung alter, inaktiver Lungentuberkulosen durch Kieselsäure

Abbildung 67 : Etappen des Kieselsäuretransportes.
(Nach Lit. 1185).



beruht auf demselben Prinzip (469).

Natürlich spielen dabei auch noch andere krankheitsbegünstigende Momente eine Rolle, vor allem die durch die Störung der Blutzirkulation hervorgerufene Dyspnoe (1185). Durch die Kollagenablagerungen kommt es dabei zur Drosselung der Kapillaren (1185), dadurch sekundär zu Zirkulationsstauungen (1185) und ungenügender Sauerstoffsättigung der Erythrocyten infolge zu dichter Packung (1185) und beschleunigter Strömung in den verengten Gefäßen.

Am Rande sei noch die auffallende Häufigkeit von Lungen-Carzinom bei Asbestose erwähnt (354). Ob das Silizium auch dabei eine spezifische chemische Wirkung besitzt, ist noch unklar.

Strontium : Sr, OZ 38 ;

Strontium ist in der Erdoberfläche zu etwa 0,02 % vertreten (466,1188). Im menschlichen Körper beträgt seine Konzentration im Durchschnitt 0,001 %, liegt also etwas darunter. Die Tabelle 76 und die Abbildung 68 geben den Strontiumgehalt einzelner Organe wieder. (S409). Das Element kann ferner qualitativ nachgewiesen werden im Auge (198) im Blut (34), in der Galle (199), in der Hypophyse (797), in der Muttermilch (199,220, 1173), in der Nebenniere (797), in der Parotis (198), im Zahn (198,611), in der Zirbeldrüse (797), sowie im Kot (199,685) und im Urin (199,685).

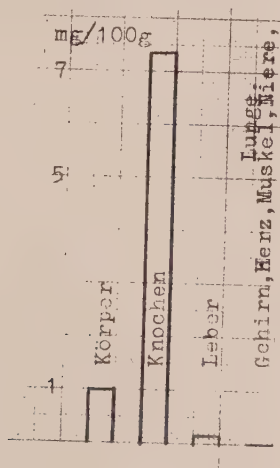
Hinsichtlich der Resorption besteht kein Unterschied zwischen Strontium und Calcium. Die chemischen Verwandtschaft der beiden Elemente drückt sich auch in ihrem weiteren Verhalten im menschlichen Körper aus. Wie das Calcium erweist sich das Strontium dabei als ausgesprochener Knochensucher (34,84,181,406,428, 503,533,701,702,902,1110) und wird auch anstelle von Calcium in den Knochen eingebaut (69,287). Dabei kommt es zunächst zu einer reinen Absorption an der Oberfläche der Apatitkristalle (199), später dann zum endgültigen Einbau des Strontiums in den Kristall (199). Dabei tritt das Strontium an die Stelle des Calciums ohne die Apatitform zu zerstören (611). Daneben kann das Element aber auch als Strontiumkarbonat (SrCO_3) im Knochen und Zahn gefunden werden (611). Bei der Rachitis wird Strontium nicht oder nur minimal in den Knochen eingebaut und praktisch die gesamte resorbierte Menge mit dem Urin wieder ausgeschieden (1097). Trotz der chemischen Verwandtschaft ist aber das Strontium nicht in der Lage, das Calcium vollwertig zu ersetzen (69,611). Kommt es bei Überzufuhr zu einem verstärkten Strontiumgehalt des Knochens, so führt dies zur sogenannten Strontium-Rachitis, die eine rachitisähnliche Strontiumintoxikation darstellt (69,181,700).

Der Strontiumgehalt des Blutes ist minimal (34). Dort wird auch das Calcium nicht durch Strontium verdrängt (34). Auch der Strontiumgehalt der übrigen Organe ist im Vergleich zum Knochen sehr gering. (199)

Tabelle 76 : Strontiumgehalt des Körpers und der Organe.
(32,198,274,446,591).

Körper	0,001 %			
Körper	0,7 g total			
Knochen	0,01	-	7,337	- 23 mg/100g Frischsub-
Leber	0,001	-	0,175	- 0,6 stanz
Gehirn	0,001	-	0,0015	- 0,002
Herz	0,001	-	0,0015	- 0,002
Muskel	0,001	-	0,0015	- 0,002
Niere	0,001	-	0,0015	- 0,002
Lunge	0,001	-	0,0015	- 0,002

Abbildung 68 : Strontiumgehalt des Körpers und der Organe.



Ein Unterschied zum Calcium besteht ferner im Hinblick auf die Ausscheidung. Das Strontium wird im Urin rascher ausgeschieden als das Calcium (199,685). Ein Teil des Strontiums wird auch über den Darm (77) und die Galle (199) aus dem Körper wieder ent-

fernt. Die Ausscheidungsgrößen gibt die Tabelle 77 wieder.

Tabelle 77 : Strontium - Ausscheidung. (685).

Urin	2,016	-	3,204	-	6,408	mg/Tag
Kot	1,008	-	1,2	-	1,392	mg/Tag

---.---.---.---.---.---.---

Das Strontium tritt auch in die Muttermilch über (199) und ebenso während der Gravidität diaplacentar auf den Fet (199). Der Strontiumgehalt im Knochen des Neugeborenen ist geringer als der beim Erwachsenen (198,466). Er beträgt etwa $\frac{2}{3}$ der Erwachsenenwerte (198,446). Dementsprechend ist auch die Knochenretention beim Jugendlichen größer als beim Erwachsenen (199, 503).

Außerdem erweist sich Strontium-Ausscheidung und - Retention direkt abhängig vom Calciumgehalt der Nahrung (181,199) Bei hohem Calcium-Nahrungs-Gehalt nimmt die Strontiumablagerung im Knochen ab und die Ausscheidung des Elementes entsprechend zu (181,199).

Im Gegensatz zum Knochen ist in den übrigen Organen der Strontiumgehalt proportional dem Calciumgehalt (198). Durch die ständige Zufuhr nehmen im Laufe des Lebens der Körper und insbesondere das Knochensystem in ihrem Strontiumgehalt ständig zu. Aus diesem Grunde speichern ältere Individuen nicht mehr soviel wie Jugendliche (199,503) und scheiden einen größeren Teil der resorbierten Menge wieder aus.

Die Kotausscheidung erweist sich im Gegensatz zur Urinausscheidung unabhängig vom Nahrungs-Calciumgehalt und konstant (199). Dies spricht dafür, daß der Großteil des mit dem Kot ausgeschiedenen Strontiums aus nicht resorbiertem Nahrungs-Strontium besteht.

Auch hinsichtlich der hormonellen Vorgänge im Körper verhält sich das Strontium ähnlich dem Calcium. Bei Nebenschilddrüsen-Hormonmangel wird so ein ausgeprägter Strontium-Hunger neben dem gleichzeitig bestehenden Calcium- und Magnesium-Hunger beobachtet (437a).

Wie schon erwähnt wurde, kann das Strontium das Calcium nicht

vollwertig ersetzen (69, 611). Aber in Teilaufgaben des Calciums kann es dieses Element durchaus vertreten. Hinsichtlich der Gefäß- und Membran-abdichtenden Wirkung übertrifft es sogar das Calcium sowohl in der Intensität als auch in der Wirkungsdauer (410).

Das Strontium ist in der Lage, einzelne Fermente zu hemmen, so Carboxylasen (631) und die Phosphoglyceromutase (761). Ob diese Inhibitor-Wirkung des Strontiums mitverantwortlich ist für das Entstehen der Strontium-Rachitis, ist noch völlig ungeklärt.

Daneben besitzt aber das Strontium auch fermentaktivierende Eigenschaften, beispielsweise auf das die Zitronensäure bildende Fermentsystem (648).

Beim Menschen konnte eine lebensnotwendige Wirkung des Strontiums bisher nicht entdeckt werden. Für die Ratte aber erwies sich das Element als essentiell (874), ohne daß bis jetzt über die Art und die Wirkung des Strontiummangels mehr als Vermutungen bekannt wären.

Tantal : Ta , OZ 73 ;

Das Tantal liegt in der Erdoberfläche in einer Konzentration von 0,000001 % vor (466, 1188). Innerhalb des menschlichen Körpers konnte das Element bisher nur im Skelettsystem nachgewiesen werden (379). Über eine biologische Bedeutung des Tantals ist nichts bekannt.

Technetium : Tc , OZ 43 ;

Das Technetium wird häufig auch als Masurium bezeichnet mit dem Symbol Ma. Der Gehalt der Erdoberfläche an diesem Element ist sehr gering und beträgt etwa $10^{-7}\%$ (466). Über sein eventuelles Vorkommen im menschlichen Körper ist nichts bekannt. Eine biologische Rolle kommt ihm offenbar nicht zu.

Tellur : Te, OZ 52 ;

Das Tellur kommt in der Erdrinde mit einer Häufigkeit von etwa $10^{-6}\%$ vor (466, 1188). Innerhalb des Körpers kann es bisher regelmäßig nur im Skelett entdeckt werden (379). Die Ausscheidung des Elementes erfolgt durch die Nieren und geringfügig auch durch die Galle (210). Daneben spielt noch die Ausscheidung durch Expiration flüchtiger Tellur-haltiger Ver-

bindungen eine Rolle (210). Im Tierversuch läßt sich dabei die Bildung von Methyltellurid nachweisen, das stark nach Knoblauch riecht (874). Das Tellur verhält sich hier analog dem Selen. Ähnlich dem Selen erweist sich das Tellur auch als Fermenthemmer und kann dadurch bei stärkerer Zufuhr giftig wirken.

Terbium: Siehe Seltene Erden!

Thallium: Tl, OZ 81 ;

Das Thallium kommt in der Erdoberfläche in einer Konzentration von rund 10^{-5} % vor (466, 1188). Über sein quantitatives Vorkommen im menschlichen Körper ist nichts bekannt. Gefunden wurde das Element bisher in Blut (77), Haar, Haut, Knochen (379), Muskel (426), sowie im Kot (775) und Urin (775).

Die Resorption dieses in höheren Dosen stark giftigen Elementes (711, 1188) erfolgt durch den Magen-Darmtrakt (130, 767, 775) und durch die Haut (130, 767, 775). Selbst im Dickdarm wird es noch merklich resorbiert (878). Andererseits kann bereits in der Speiseröhre eine deutliche Resorption nachgewiesen werden (767), so daß praktisch der gesamte Verlauf des Magen-Darm-Kanals als Resorptionsort anzusprechen ist.

Beim Kind verläuft die Resorption seitens des Magen-Darm-Kanals rascher und leichter, als beim Erwachsenen (767).

Die Ausscheidung des Thalliums erfolgt vorwiegend durch den Urin (130, 711, 767, 775), sowie durch die Haut mit ihren Anhangsgebilden (775, 1020). Bei Thallium-Überzufuhr kann ferner eine Ausscheidung durch Speichel (711), Magensaft (130, 711, 878), Galle (130, 711, 878), Tränen (711, 775) und Schweiß (775) nachgewiesen werden. Infolge der Rückresorption durch den Darm (130) ist die Ausscheidung mit dem Kot sehr gering (711, 878).

Das Element geht auch in die Muttermilch über (711, 775, 878, 982), sowie diaplacentar auf den Fet (878, 982). Bei Thallium-Intoxikation der Mutter kann es daher zur Vergiftung und auch zum Tode des Fet, des Neugeborenen oder des Säuglings kommen (479).

Von Erwachsenen wird das Element in einer Einzeldosis von 0,1g mit Sicherheit vertragen (168). Die letale Dosis für den Erwachsenen liegt bei etwa 1 g (711). Bei Thallium-Überzufuhr kommt es im gesunden Körper zu einer vorübergehenden Speiche-

rung in verschiedenen Organen, vor allem in Gehirn, Leber, Haut, Muskel, Hoden und Gelenken (711).
Über eine biologische Wirkung des Thalliums ist nichts bekannt, doch deuten einzelne Vergiftungserscheinungen darauf hin. Insbesondere die rachitisähnliche Wirkung der Thalliumintoxikation (874) (Calcium-schwund in Knochen und Zähnen (611), erhöhte Knochenbrüchigkeit (874)) lassen vermuten, daß dem Thallium möglicherweise eine, wenn auch untergeordnete biologische Rolle im Stoffwechselgeschehen des Knochens zukommt.

Thorium : Th , OZ 90 ;

Das Thorium liegt in der Erdoberfläche in einer Konzentration von 0,001 % vor (466,1188). Im Skelett kann das Element regelmäßig nachgewiesen werden (638). Das Thorium im Körper ist ein ausgesprochener Radium-Begleiter (459). Im Hinblick auf seine toxische Wirkung besitzt es dieselben Toleranzdosen wie das Radium (775).

Angeblich sollen bereits 2 μg als Einzeldosis für den Erwachsenen letal wirken (775). Dem gegenüber stehen Tierversuche, bei denen eine letale Dosis von 30mg/kg Körpergewicht gefunden werden konnte (160). Bei der Überzufuhr des Elementes findet eine Thorium-Ablagerung im Organismus statt (466,575,902). Diese Depotform findet sich vor allem in der Leber, in der Milz und im Knochenmark (466).

Normalerweise wird das Thorium durch den Urin ausgeschieden (902). Wenn Thorium in einem Depot abgelagert wird, bewirkt es durch seine Radioaktivität ein herdförmiges Absterben der Zellen im Depotorgan (575). Dadurch kommt es aus dem Depot wieder in den Kreislauf und wird nunmehr ausgeschieden oder erneut in ein Depot eingelagert, wo es wiederum einen herdförmigen Zerfall hervorrufen kann (575). Hierbei sei darauf hingewiesen, daß auf diese Weise Spätschäden auftreten können, die in einzelnen Fällen 12 - 18 Jahre nach der erfolgten Thoriumzufuhr liegen (575). Erwähnt sei auch, daß das Thorium in vielen therapeutischen und diagnostischen pharmakologischen Präparaten enthalten ist (575) und daß wegen der möglichen Spätschäden eine vorsichtige Dosierung dieser Mittel notwendig ist. Unabhängig von seinen physikalischen Eigenschaften, die wegen ihrer Intensität im Vordergrund der Thorium-Wirkung stehen, besitzt das Element auch noch eine ausgeprägte anorganische ka-

talytische Aktivität. Beispielsweise spaltet es Pyro- und Polyphosphatate und wandelt Meta- in Orthophosphat um (49). Eine biologische Bedeutung des Thoriums ist aber bis heute unbekannt.

Thulium: Siehe Seltene Erden !

Titan: Ti, OZ 22 ;

In der Erdoberfläche ist das Titan zu rund 0,6 % enthalten (364,466,544,1188). Im menschlichen Körper beträgt seine durchschnittliche Konzentration etwa 1/100005 %. Das Titan ist also im Körper wesentlich seltener als in der Erdoberfläche. Noch geringer ist allerdings das Vorkommen des Elementes in der Hydrosphäre. In der Tabelle 78, sowie in der dazugehörenden Abbildung 69 (S.415) sind die Konzentrationen des Titans in den einzelnen Organen zusammengestellt. Titan kann außerdem noch qualitativ nachgewiesen werden in Blut (874,1030), Knochen (379), Muttermilch (1173), peripheren Nerven (558), Serum (32, 591) und Zahn (198,611).

Über den Titan-Stoffwechsel selbst ist sehr wenig bekannt. Die Leber scheint in der Lage zu sein, das Element zu speichern, falls ein Überangebot vorliegt. Die toxische Wirkung des Titans ist außerordentlich gering.

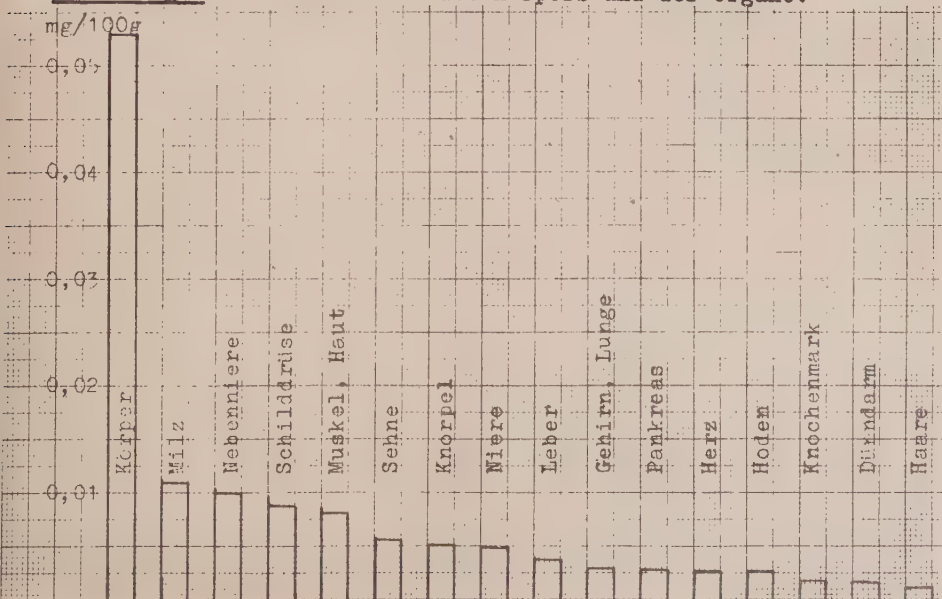
Das Titan ist in der Lage, die Eisenwirkung im Körper zu unterstützen (1122). Natürlich ist ein vollwertiger Ersatz des Eisens durch Titan nicht möglich (874). Unabhängig davon kommt dem Titan wie allen Schwermetallen eine indirekte Wirkung auf die Hämoglobinsynthese (158,403,874) zu im Sinne einer unspezifischen Knochenmarksreizung (158, 403). Diese Titanwirkung ist aber schwächer als die des Kupfers (403).

Daneben besitzt das Titan eine deutliche anorganische katalytische Aktivität, beispielsweise wandelt es Meta- in Orthophosphat um (49). Ferner wirkt das Element auf einzelne Fermentsysteme hemmend. Auf diese Weise erniedrigt es die Sauerstoffaufnahme von Gewebesuspensionen (101) und hemmt die Cystein-oxidation durch Leberprotein (102).

Tabelle 78 : Titan-Gehalt des Körpers und der Organe
(32, 198, 591).

Körper	0,00001	-	0,000053	-	0,0001 %
Körper	7	-	37	-	70 mg total
Milz			0,011	mg/100g	Frischsubstanz
Nebenniere			0,01		
Schilddrüse			0,0087		
Skelettmuskel			0,008		
Haut			0,008		
Sehne			0,0055		
Knorpel			0,005		
Niere	0,0015	-	0,004875	-	0,012
Leber	0,002	-	0,0038	-	0,006
Gehirn	0,0017	-	0,003	-	0,0043
Lunge			0,003		
Pankreas			0,0029		
Herz	0,0015	-	0,00275	-	0,0035
Hoden			0,0027		
Knochenmark			0,0019		
Dünndarm			0,0017		
Haare			0,00112		

Abbildung 69: Titan-Gehalt des Körpers und der Organe.



Transurane :

Zu dieser Elementgruppe gehören alle jene Elemente, die im periodischen System jenseits von Uran stehen. Im einzelnen sind bis heute bekannt

Neptunium	Np,	OZ	93	
Plutonium	Pu,	OZ	94	
Americium	Am,	OZ	95	
Curium	Cm,	OZ	96	
Berkelium	Bk,	OZ	97	
Californium	Cf,	OZ	98	
Einsteinium	E,	OZ	99	
Fermium	Fm,	OZ	100	
Nobelium	No,	OZ	101	(1188)
Mendelevium	Mv,	OZ	102	

Eigentlich gehören die Transurane zusammen mit Thorium, Protactinium und Uran zur Gruppe der Actiniden, die im Periodischen System der Gruppe der Lanthaniden parallel läuft (1188).

Innerhalb dieser Actiniden bilden aber die Transurane eine geschlossene Einheit (1188), so daß sie gemeinsam besprochen werden.

Alle Transurane wurden zunächst künstlich hergestellt. Später stellte sich dann heraus, daß einige von ihnen, so das Neptunium und das Plutonium, auch frei in der Natur vorkommen, wenngleich in winzigen Konzentrationen (1188). Deshalb können sie erst nach Verfeinerung der Untersuchungsmethoden nachgewiesen werden. Diese Verfeinerung war aber erst möglich mit Hilfe der künstlich hergestellten Elemente.

Theoretisch besteht also die Möglichkeit, daß auch Transurane in geringster Konzentration im menschlichen Körper vorkommen. Eine biologische Rolle kommt ihnen aber sicher nicht zu. Im Tierversuch zeigt sich bei künstlicher Zufuhr, daß die Resorption oral zugeführter Transurane sehr gering ist (174,925,926). Das einmal resorbierte Quantum wird überwiegend im Knochen deponiert (174,901,925,926,927). Die Ausscheidung erfolgt in minimalen Dosen durch den Urin (174,1023) und noch geringer durch die Galle (925). Auffallenderweise erschwert das Zirkonium die Ablagerung der Transurane im Knochen und hilft so, Spätschäden zu verhüten (1023).

Tungsten : Siehe Wolfram !

Uran: U , OZ 92 ;

Das Uran ist in der Erdoberfläche in einer Konzentration von rund 0,0006 % enthalten (466,544,1188). Seine durchschnittliche Konzentration im menschlichen Körper beträgt 0,00005 %. Die Tabelle 79 und die dazugehörige Abbildung 70 geben die Konzentration des Urans in den einzelnen Organen wieder. (S.418 f.) Das Uran wird durch die Magen- Darm- Schleimhaut nur gering resorbiert (1060), noch weniger durch die Epidermis (1060). Am aufnahmefähigsten erweist sich die Lunge (1060), die das in der Atemluft enthaltene Uran (1060) fast vollständig resorbiert, Im Darm erfolgt die Resorption meist in Form des Bicarbonates (1060). Ein Teil der normalen Uranzufuhr wird neben der Nahrung dem Trinkwasser entnommen. In diesem Zusammenhang sei darauf hingewiesen, daß bis heute noch kein Trinkwasser gefunden werden konnte, in dem Uran nicht mehr nachweisbar gewesen wäre (457). Die Konzentrationen des Urans im Trinkwasser belaufen sich dabei auf 0,16 - 0,31 - 0,9 μg Uran pro 100 ccm (452). Im Körper liegt das Uran zum Großteil in der sechswertigen Form vor (1060). Das vierwertige Uran geht im Körper rasch in sechswertiges über. Die Ausscheidung des Elementes erfolgt vorwiegend durch den Urin (739, 1060). Die Kotalausscheidung ist im Verhältnis zu den durch den Urin eliminierten Mengen praktisch bedeutungslos (1060). Der überwiegende Teil des Kot-Urans besteht aus nichtresorbiertem Nahrungs-Uran. Bei der Uranausscheidung spielen die Zitronensäure bzw. Citrate eine Rolle, die mit dem Uran lösliche Komplexe bilden, die dann im Urin ausgeschieden werden. (397).

Uran geht auch diaplacentar auf den Fet über (111). In diesem Zusammenhang ist es erwähnenswert, daß die Urankonzentration in den einzelnen Organen beim Fet und beim Säugling meist höher sind als beim Erwachsenen (905). In der Tabelle 80 sind einzelne Werte zusammengestellt.

Tabelle 79 : Urangehalt des Körpers, der Organe, Körperflüssigkeiten und Exkremente. (198,452,454,456,457,459,466,543).

Körper	0,00000001	-	0,00005	-	0,0001 %
Körper	0,0007	-	35	-	70mg total
Hypophyse			136 μ g/100 g		Frischsubstanz
Schilddrüse	45	-	45,14	-	45,2
Nägel	40	-	41,075	-	42,2
Geschlechtsdrüsen	32,7	-	36,35	-	40
Prostata			40		
Ovar	30	-	33,68	-	40
Ovar, klimakterisch			150		
Samenbläschen	27,2	-	32,56	-	36,3
Hoden	1,24	-	23,75	-	40
Nebenniere	20	-	21,56	-	26
Milz	1	-	14,13	-	46,9
Harnblase			10		
Leber	4	-	7,04	-	10
Haare	0,13	-	6,46	-	12,7
Lunge	3	-	5,59	-	8,17
Niere	0,2	-	3,35	-	16
Nierenrinde			0,535		
Nierenmark			1,31		
Knochen	0,0006	-	2,146	-	7
Knochenmark			0,83		
Knochenlamelle			0,66		
Knochenrinde	0,084	-	0,09	-	0,096
Herz	0,16	-	1,95	-	7
Parotis			1,33		
Darm			1		
Magen			1		
Haut			1		
Pankreas	0,4	-	0,69	-	0,75
Skelettmuskel	0,004	-	0,5	-	1
Gehirn	0,0317	-	0,11	-	0,19
Kleinhirn			0,449		
Zahn			0,0061		
Blut	0,01	-	0,68	-	2 μ g/100ccm
Urin	0,012	-	0,0013	-	0,0015
Kot			0,04 μ g / 100 g		

Abbildung 70: Urangehalt des Körpers, der Organe, der Körperflüssigkeiten und der Exkremente.

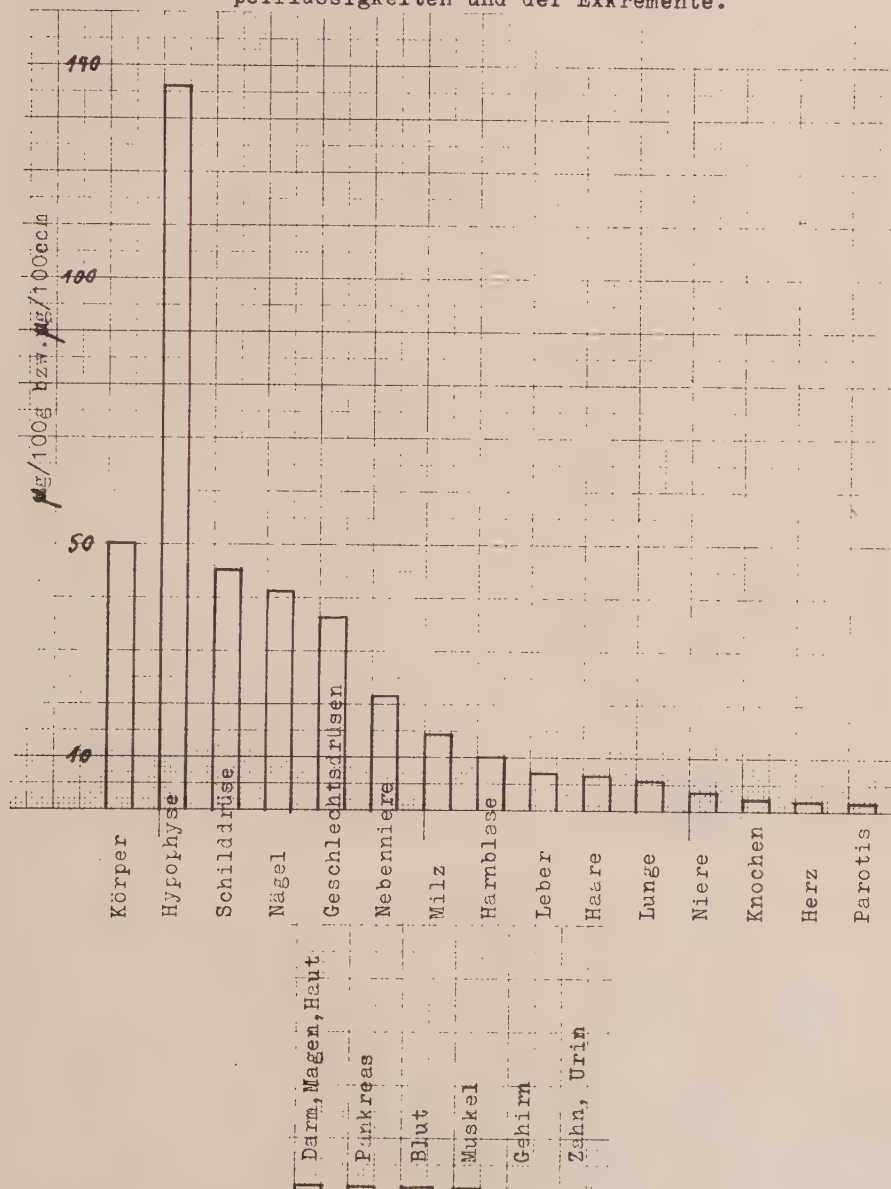
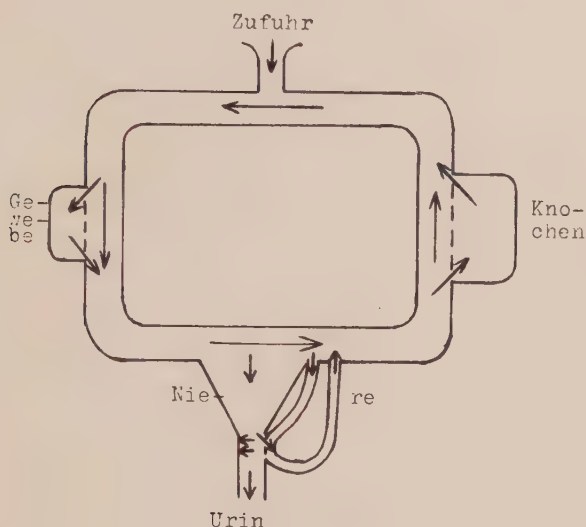


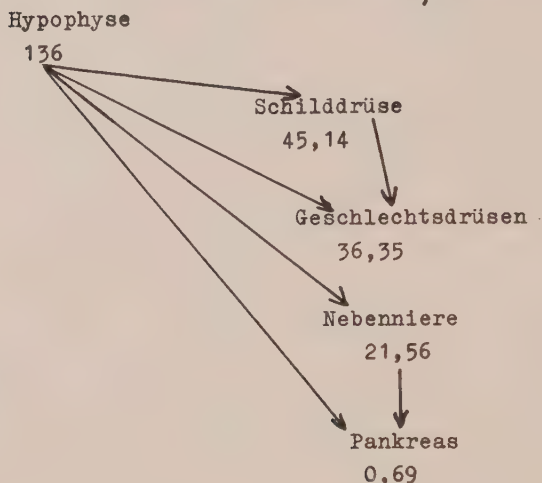
Abbildung 71 : Schematische Darstellung der Uranbewegungen im Körper. (Nach Lit. 1060).



Auffallend ist, daß die endokrinen Drüsen nach ihrem Urangehalt dieselbe Reihenfolge einnehmen, die ihrer gegenseitigen Übereinander-Ordnung entspricht (457) In der Abbildung 72 (S.422) sind diese Zusammenhänge schematisch dargestellt. Dementsprechend wird die Hypophyse stets als das Uranreichste Organ des Körpers gefunden (198).

Im Blut kann das Uran bisher in zwei Formen nachgewiesen werden (1060). Einmal bildet es mit Bikarbonaten einen Komplex (1060), dann kommt es vorwiegend im Serum als Proteinkomplex vor (1060). Dabei ist das Uran im Proteinkomplex offenbar in Ionenform gebunden (1060). Je geringer der Serum-Bikarbonatgehalt ist, desto größer ist der Serum-Protein-gebundene Urananteil (1060).

Abbildung 72 : Verteilung des Urans über die endokrinen Drüsen (Nach Lit. 457 modifiziert). Die Zahlenwerte bedeuten $\mu\text{g}/100\text{g}$ Frischsubstanz.



Aus dem Blut verschwindet das Uran sehr rasch (1060). Es wird an das Knochensystem zur Deponierung und an die Nieren zur Ausscheidung abgegeben. Deshalb erweist sich der Blut-Uran-Spiegel relativ konstant. Er ist also ungeeignet zu einer Bestimmung des Urangelhaltes des gesamten Körpers (1060) oder zur Festlegung des Grades einer eventuellen Uranvergiftung (1060). Da das Uran die Tendenz zur Komplexbildung mit den verschiedensten Verbindungen zeigt (1060), ist es nicht verwunderlich, wenn das Element auf diese Weise viele Fermente unwirksam macht (1060). Da aber in vivo das Uran meist an nicht-enzymatische Verbindungen verankert wird, spielt dies nur bei einer entsprechenden Überzufuhr im Stoffwechsel eine Rolle (1060). Daher zeigt das Uran in normaler oder auch noch in subtoxischer Dosierung keinerlei Wirkung auf den Stoffwechsel (1060). Ähnlich anderen Schwermetallen stellt auch das Uran ein Oxydations dar (454). Mit großer Wahrscheinlichkeit spielt dabei der Valenzwechsel zwischen der vier- und der sechswertigen Form eine Rolle (1060). Dieses Redoxsystem arbeitet aber wesentlich

träger als bei anderen Metallen (1060), beispielsweise bei Kupfer.

Bei der Uranvergiftung kommt es vor allem in der Niere zu Schädigungen (1060), da ein Teil des mit dem Primärharn ausgeschiedenen Urans von den peripheren Nierenanteilen rückresorbiert wird und sich dort an die vorhandenen Eiweißkörper komplex anlagert. Als Folge tritt eine Eiweißfällung und damit eine Zerstörung der Zelle auf.

Infolge der minimalen Resorption ist das Uran oral nur wenig giftig (1060). Seine größte toxische Wirkung besitzt das Element in der durch Einatmung aufgenommenen Form. Die mit Sicherheit noch subtoxische Dosis für den Menschen liegt bei $150 \mu\text{g}/\text{m}^3$ Atemluft (1060).

Die auffallende Konzentrationsverteilung des Urans in den endokrinen Drüsen sowie die Urananhäufung während des fetalen Lebens lassen die Vermutung zu, daß das Uran eine biologische Bedeutung besitzt (2,249,455,457). Vereinzelt wird das Element deshalb als Bio-Generator bezeichnet (543), der Wachstum und Lebenstätigkeit anregen soll und darüber hinaus möglicherweise für die Fortpflanzung wesentlich ist. Definitive Beweise für derartige Vermutungen liegen aber bis heute nicht vor. In diesem Zusammenhang ist es bemerkenswert, daß bei Pflanzen die höchste Urankonzentration stets in den Samen zu finden ist (872).

Vanadium : V , OZ 23 ;

Das Vanadium ist in der Erdoberfläche mit einer Konzentration von 0,02 % vertreten (364,466,1188). Im menschlichen Körper beträgt seine durchschnittliche Häufigkeit 0,00001 - 0,000055 - 0,0001 %, entsprechend 7 - 38,5 - 70 mg für den gesamten Organismus. Das Element ist also im Körper geringer konzentriert als in der Erdoberfläche. Über sein quantitatives Vorkommen in einzelnen Organen ist nichts bekannt. Qualitativ kann das Vanadium bisher nachgewiesen werden in Gehirn, Haut (219), Knochen (379), Leber (102,198,874), Lunge (939), Muttermilch (1173), Niere (198), Zahn (611) sowie im Kot (524) und im Urin (524,939). Neben der Aufnahme über den Magen-Darm-Trakt wird das Vanadium auch über die Lunge resorbiert (939). Die Hauptausscheidung erfolgt über den Urin (524,939), die Darmexkretion des Elementes ist nur minimal (524).

Im Zahn kann das Vandium innerhalb des Apatits an die Stelle von Calcium treten (611)

Das Vanadium aktiviert einzelne Fermente, beispielsweise die Arginase (238,239,240,344,414,567,968) und die Peptidasen (344). Seine Wirkung ist aber schwächer als die der natürlichen Aktivatoren. Im Falle der Arginase aktiviert es zudem in einem anderen optimalen pH-Bereich (414,567). Auch hemmende Einflüsse des Vanadiums auf Fermente sind bekannt, vor allem auf die alkalische Phosphatase II (183).

Ähnlich anderen Metallen wirkt auch das Vandium als unspezifisches Knochenmarksreizmittel blutbildungsanregend (2,158, 364,403,1044). Allerdings ist diese Wirkung schwächer als die des Kupfers (403). Das Vanadium kann daher die Anregung der Erythropoese und der Hämoglobinsynthese durch Kobalt und Kupfer unterstützen (1095). Ähnlich dem Arsen zeigt auch das Vanadium einen fördernden Einfluß auf das Allgemeinbefinden (466). Durch häufige Gaben sehr geringer Vandium-Dosen kann man eine Gewichts- und Appetitzunahme erreichen.

Allgemein erweist sich das Vandium als fördernd für die Oxydation. So regt es die Sauerstoffaufnahme der Leber- oder Nieren-Suspension an (100) durch Förderung der Oxydation im Fettsäureanteil der Phospholipide (100). Dieses sogenannte Leber-(Nieren)- Protein-Vanadium-System wird durch Kobalt und durch Mangan gehemmt (102).

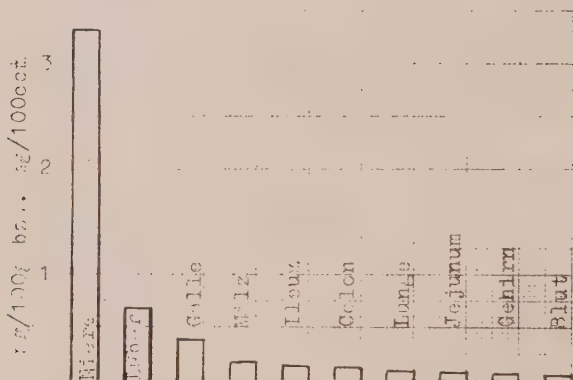
In der Leber, dem Organ mit dem relativ höchsten Vanadium-Gehalt im Körper, liegt ein Regulationsmechanismus vor, der das normale Verhältnis von Mangan: Vanadium regelt (102). Hierbei bestehen Ähnlichkeiten zum Kupfer: Molybdän - Regulationsmechanismus der Leber. Dem durch diesen Regulationsmechanismus bedingten teilweisen Antagonismus von Mangan und Vanadium (102) steht andererseits ein Synergismus, beispielsweise im Hinblick auf die Fermentaktivierung, entgegen.

Molybdän und Vanadium erweisen sich gegenseitig in vielfacher Hinsicht als ersetzbar (791).

Erwähnt sei noch, daß dem Vandium Caries-verhütende Eigenschaften zugeschrieben werden (1044). Einzelheiten hierüber sind jedoch unbekannt.

Beim Menschen und bei Säugetieren konnte bisher ein Vanadiummangel nicht festgestellt werden. Falls das Element für den Or-

Abbildung 73 : Wismut-Gehalt der Organe und Körperflüssigkeiten.



Wolfram : W , OZ 74 ;

Wolfram wird teilweise auch als Tungsten bezeichnet, vor allem in der französisch-sprachigen Literatur, mit dem Symbol Tu (1188).

In der Erdoberfläche besitzt das Wolfram eine Häufigkeit von rund 0,001 % (466,544,1188). Über seine Konzentration im Körper oder in einzelnen Organen liegen keine Angaben vor. Innerhalb des menschlichen Körpers konnte das Element bisher lediglich im Knochensystem entdeckt werden (379). Irgendeine biologische Funktion des Wolframs ist unbekannt.

Xenon : Siehe Edelgase !

Ytterbium: Siehe Seltene Erden !

Yttrium : Y , OZ 39 ;

Die Häufigkeit des Yttriums in der Erdoberfläche beträgt etwa 0,0005 % (466,1188). Über seine Konzentration im mensch-

lichen Körper ist nichts bekannt. Innerhalb des Körpers konnte das Element bisher nur im Knochen (466,638,901) und im Urin (903) nachgewiesen werden. Die Konzentration des Yttriums im Knochen ist etwa 100 mal geringer als in der Erdoberfläche (638), sie beträgt etwa 5 - 10 g/100µg Frischsubstanz.

Das Yttrium ist also kein Knochensucher (702). Offenbar wird das Element vorher im Körper abgefangen (638) und der Ausscheidung zugeführt. Die Ausscheidung erfolgt vorwiegend durch den Urin (903). Ähnlich vielen anderen Elementen besitzt das Yttrium die Fähigkeit zur anorganischen Katalyse; so spaltet es Phosphorsäure-Ester, Pyro- und Polyphosphate und wandelt Meta- in Orthophosphat um (49). Ob diese Eigenschaft auch im Körper zur Wirkung kommt, ist unbekannt.

Zink : Zn , OZ 30 ;

Das Zink ist in der Erdoberfläche mit einer Konzentration von rund 0,004 % enthalten (364,466,544,1188). Die Konzentration des Elementes im menschlichen Körper beträgt etwa ebensoviel. Den Zinkgehalt der einzelnen Organe und Körperflüssigkeiten, der im Einzelfalle stark schwankt (431), kann man der Tabelle 82 sowie der dazugehörigen Abbildung 74 entnehmen. (S. 428 u. 429)

Außerdem läßt sich das Zink noch qualitativ nachweisen in der Magenschleimhaut (531,986), im Uterus (198) und in Gallensteinen (466).

Wie die Tabelle 83 zeigt, ist der Zinkgehalt der Nahrung sehr hoch (874). Die dadurch bedingte reichliche Zink-Zufuhr läßt einen Zinkmangel nicht aufkommen, da sie das Vielfache des tatsächlichen Bedarfes darstellt.

Tabelle 83 : Zinkgehalt der Nahrung. (2,32,388,591,777,874).

Nahrung	6	-	17,43	-	40	mg/Tag
Gemüse	0,3	-	6,93	-	20	mg/100g

Tabelle 84 : Zinkbedarf des Menschen. (2,274,445,784,791).

4,5	-	14,988	-	27,1	mg/Tag
0,21	-	0,28	-	0,31	mg/kg Körpergewicht/Tag

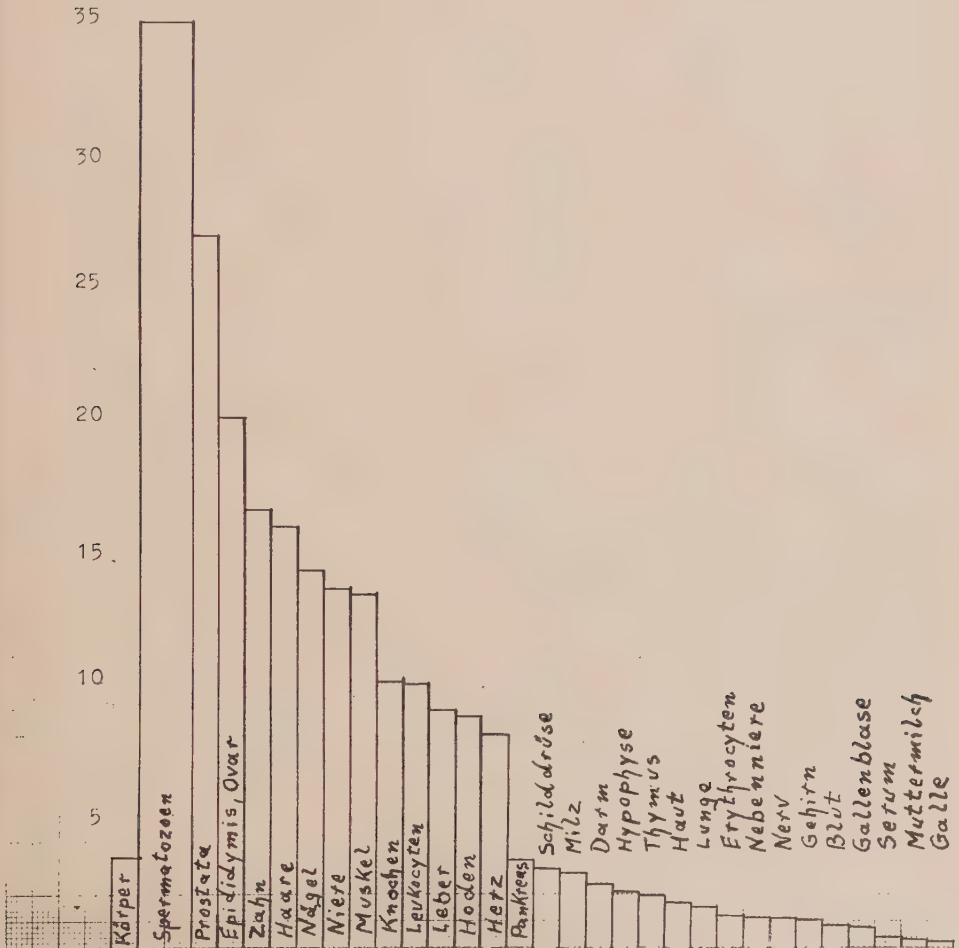
Tabelle 82: Zinkgehalt des Körpers, der Organe und der Körperflüssigkeiten. (Literaturangaben siehe S.429, Abb.74!)

Körper	0,002	-	0,0034	-	0,0057 %
Körper	1,4	-	2,37	-	4 g total
Spermatozoen			70	mg/100g	Frischsub-
Prostata	8,085	-	26,951	-	53 stanz
Epidydimis			20		
Ovar			20		
Zahn	0,226	-	16,538	-	21
Schmelz	14,735	-	16,538	-	21
Dentin	16,607	-	20,4325	-	24,258
Milchzahn	11,468	-	15,745	-	20,022
Carieszahn			0,599		
Haare	3,36	-	15,824	-	22
Schamhaare			19,7		
Barthaare			14,9		
Nägel	4	-	14,2	-	19,8
Zehennägel			19,8		
Fingernägel			19,5		
Niere	2,4	-	13,542	-	37
Skelettmuskel	4	-	13,337	-	45
Knochen			10		
Leukocyten	8,2	-	9,95	-	11,7
Leber	0,381	-	8,95	-	50
Hoden	0,756	-	8,724	-	32
Herz	0,752	-	7,932	-	20
Auge: Aderhaut	2,71	-	3,685	-	4,66
Netzhaut	1,17	-	2,4	-	3,63
Iris	1,25	-	1,61	-	1,97
Linse	0,42	-	1,11	-	1,89
Sklera	0,48	-	0,955	-	1,43
Cornea	0,8	-	0,885	-	0,97
Glaskörper	0,04	-	0,055	-	0,7
Pankreas	0,31	-	3,24	-	18,7
Schilddrüse	1,74	-	2,981	-	4,116
Milz	1,548	-	2,819	-	5
Dünndarm			2,4		
Hypophyse			2,15		
Thymus	1,127	-	1,955	-	2,783
Haut	0,446	-	1,697	-	2,6
Epidermis			9,7		
Lunge	1,3	-	1,564	-	2,14
Nebenniere			1,148		
Nervus ischiadicus	0,73	-	1,05	-	1,37
Gehirn	0,5	-	1,047	-	1,6
Plexus chorioideus	1,14	-	1,57	-	1,99
Kleinhirn			1,056		
Dura mater	0,37	-	0,75	-	1,14
Gallenblase			0,783		
Erythrocyten	0,52	-	1,2	-	1,97 mg/100ccm
Blut	0,14	-	0,806	-	2
Serum	0,09	-	0,415	-	3
Muttermilch	0,046	-	0,347	-	0,75
Galle			0,234		
Pankreassaft ¹⁾			0,00847		

Anmerkung 1) : Die Wertangabe beim Pankreassaft stellt mit großer Wahrscheinlichkeit eine Verwechslung von mg und μg dar, so daß sie richtig lauten müßte 8,47 mg/100ccm.

Abbildung 74: Zinkgehalt des Körpers, der Organe und der Körperflüssigkeiten. (Aus technischen Gründen ist der Zinkgehalt der Spermatozoen flächenmäßig dargestellt.) (12,32,69,198,202,246,247,274,388,413,431,438,443,444,445,466,480,498,581,591,597,611,620,668,675,705,775,784,791,832,872,874,915,918,1020,1045,1055,1126,1127,1128,1132,1140,1142,1150,1173,1188).

mg/100g bzw. mg/100ccm



Die in der Tabelle 84 zusammengefaßten Bedarfsmengen, die wohl zum Großteil reine Schätzwerte darstellen, müssen in diesem Zusammenhang als zu hoch bezeichnet werden. Da die Zinkzufuhr den Bedarf weit überschreitet, beeinflußt ein schwankender Nahrungs-Zink-Gehalt die Konzentration des Elementes im menschlichen Körper kaum (874). Der Hauptteil des Nahrungs-Zinks wird daher unresorbiert mit dem Kot wieder ausgeschieden. Die geringfügige Zinkresorption im Magen-Darm-Kanal ist nur zum Teil durch die begrenzte Löslichkeit des Zinkes (253) bzw. der Zinksalze bedingt; als maßgebende Faktoren wirken dabei bisher noch unbekannte Größen mit. Ein Zinkzusatz zur Nahrung ist daher sinnlos (846). Allenfalls lassen sich damit bei extremer Überzufuhr toxische Erscheinungen auslösen (846). Scheinbar liegt bei der Resorption des Zinkes ein Resorptionsmechanismus vor, der dem Resorptionsmechanismus des Eisens ähnelt und bei einem zu großen Angebot durchbrochen werden kann. Zink wird auch percutan resorbiert (705), was insbesondere therapeutisch eine nicht unwesentliche Rolle spielt.

Mehr als über die Resorption ist über die Ausscheidung des Zinks bekannt. Die Hauptausscheidung erfolgt über die Nieren (686, 874), nur Bruchteile werden über Darm (686), Pankreassaft (287), Galle (247, 1055) und durch die Haut (791) mit ihren Anhangsgebilden (791) aus dem Körper entfernt. Infolge des nicht resorbierten Nahrungs-Zinks ist aber der Zinkgehalt des Kotes größer als der des Urins (705, 874, 1110), wie die Tabelle 85 (S. 431) zeigt. Diese Beobachtung führte häufig zu dem Fehlschluß daß das Element hauptsächlich durch den Darm ausgeschieden würde (84, 428, 591, 784, 1055, 1180). Bei der Frau spielt während der Schwangerschaft und der Laktation noch ein Zinkverlust durch die Abgabe an den Fet (784, 1055) und mit der Muttermilch (784, 791, 918, 1173) eine Rolle.

In der Leber wird das Zink meist nur vorübergehend (1110) angesammelt (705,804,934,1055,1110). Ebenso kann gelegentlich eine kurzfristige Anlagerung in der Lunge beobachtet werden (59,934). Als endgültige Speicherungsorgane erweisen sich vor allem die Drüsen des endokrinen Systems, so die Hypophyse (934,1055), das Pankreas (934,1055), der Thy-mus (934,591) und die Geschlechtsdrüsen. Daneben wird noch eine geringe Speichermöglichkeit in der Milz (934,1055), in der Niere (934,1055) und auch in der intestinalen Schleimhaut (934,1110) festgestellt. In Einzelfällen kann auch eine erhebliche Ablagerung im Knochen nachgewiesen werden (305, 591,705,934). Als weitere Organe mit einem geringen Zink-Speichervermögen werden noch Gehirn (591) und Muskulatur (591) genannt. Dazu ist allerdings zu bemerken, daß sicher nur ein Teil des derart abgelagerten Zinks als ein echtes Gewebe-Depot angesehen werden darf. In vielen Fällen handelt es sich lediglich um einen aus unbekannten Gründen gesteigerten Bedarf eines Organes. Die Hauptmenge des abgelagerten Zinks ist komplex an organische Verbindungen gekoppelt (872), vor allem an Aminosäuren (254,872,874,1055). Als Bindungsstelle wirkt hier in erster Linie die freie Carboxylgruppe (254,872,874).

Relativ den größten Zinkgehalt im menschlichen Körper weisen die Geschlechtsorgane auf (445,874,1099,1122). Beim Mann ist die Zinkkonzentration am höchsten in den Spermatozoen (675), bei der Frau im Ovar. Auffallend beim männlichen Geschlecht ist, daß bei verschiedenen Säugetieren der höchste Zinkgehalt jeweils auf ein anderes, der Fortpflanzung dienendes Organ fällt (198,518,717,874,945), für die einzelne Tierart streng artspezifisch aber stets in der gleichen Größenordnung gefunden werden kann (874). Der Zinkreichtum des menschlichen Spermas (675,874) rührt einmal von dem hohen Zinkgehalt der Spermatozoen selbst her, dann aber auch von dem außerordentlich zinkreichen Prostatasekret (675).

Innerhalb der Zelle kann das Zink stets im Zellplasma und im Zellkern gefunden werden (2,838), wobei das Cytoplasma immer mehr Zink enthält, als der Kern (838). Allgemein sind phosphatid- und nucleotidreiche Organe auch stets zinkreich (874).

Geschlechtsunterschiede im Zinkstoffwechsel konnten nicht gefunden werden (611). Erwähnt sei noch, daß der Gesamtzinkgehalt der Muskulatur beim Erwachsenen mit 1,5 g angegeben wird. Regelmäßig sind auch stark pigmentierte Haare zinkreicher als pigment-ärmere (198). Unerheblich ist die Differenz im Zinkgehalt zwischen Zahnschmelz und Dentin (198, 202, 611). Dabei geht der Zinkgehalt des Zahnes stets parallel dem Phosphatasegehalt (202).

Innerhalb des Gehirns ist eine Anhäufung des Zinks in bestimmten Teilen des Ammonshornes zu finden (668). Es handelt sich dabei nicht um eine reine Speicherung (668). Das Zink ist in diesen Gehirnteilen nicht diffus verteilt, wie etwa in den Langerhansschen Inseln des Pankreas (668). Nähere Einzelheiten über dieses Phänomen sind aber noch nicht erforscht (668). Eine wichtige Rolle spielt das Zink auch im Auge. Hier findet es sich vor allem an der Aderhaut (616, 1103, 1105). Bei Carnivoren, insbesondere bei Nachttieren, zeigt sich innerhalb der Aderhaut noch eine besondere Schicht, das Tapetum lucidum cellulosum (1105). Bei Herbivoren findet sich an seiner Stelle das histologisch andersgeartete zinkärmere Tapetum lucidum fibrosum (1105). Das Tapetum lucidum hat bei den Nachttieren vornehmlich die Aufgabe, die einfallenden Lichtstrahlen ein zweites Mal auf die Netzhaut zu werfen (1103). Jene Tiere, deren Tapetum lucidum sehr zinkreich ist (1103, 1105) können durch Zinkkomplexbildner, z.B. Dithizon, erblinden (1103). Dabei liegt das Zink im Tapetum lucidum cellulosum in einer niedermolekularen Verbindung vor, einem Zink-Cysteinat-Hydrat

(Zink:Cystein: Hydrat = 1 : 1 : 1) (1105). Bei Albinos ist der Zinkgehalt der Aderhaut normal (1105), unter der Norm aber liegt bei ihnen der Zinkgehalt in allen pigmentierten Teilen des Auges (137). In der Katzeniris konnte festgestellt werden, daß dort das Zink mit Melanin und Proteinen einen Komplex bildet. (138). Auch in den übrigen bisher untersuchten Teilen von Säugetieraugen ist das Zink vorwiegend organisch gebunden (198).

Etwa 2 % des Körperzinks sind im Blut enthalten (1055) und zwar vorwiegend in den zellulären Blutelementen (1128). Die Verteilung des Zinks auf die einzelnen Blutbestandteile zeigt die Tabelle 86.

Tabelle 86 : Prozentuelle Verteilung des Blutzinks auf die einzelnen Blutbestandteile. (413, 1045, 1055, 1128).

Erythrocyten	75 - 80 - 90 %
Leukocyten	3
Serum, bzw. Plasma	22 - 27 - 30
Blutzellen insgesamt	70

Bei dieser Gelegenheit sei erwähnt, daß gelegentlich der Zinkgehalt der Blutzellen nicht auf eine Gewichts- oder Volumen-Einheit bezogen wird, sondern auf die Anzahl der Zellen. So können für Erythrocyten $1,31 - 6,87 - 11 \mu\text{g} / 10^8$ Zellen (1045, 1132, 1142) und für Leukocyten $2,9 - 3,2 - 35 \mu\text{g} / 10^8$ Zellen (1045, 1188) gefunden werden.

Außer beim Neugeborenen und beim Säugling können Altersdifferenzen (413, 874, 1127, 1128) ebenso wenig gefunden werden wie Geschlechtsunterschiede (413, 1055, 1127, 1128, 1132). Die Tageschwankungen im Blutzinkgehalt überschreiten in der Regel den Tagesmittelwert um nicht mehr als um $\pm 10 \%$ (413, 1055, 1134). Wesentlich höhere Schwankungen werden nur vereinzelt gefunden.

In der Tabelle 87 sind die Literaturangaben darüber zusammengestellt.

Tabelle 87 : Tagesschwankungen der Blut-Zinkwerte (12,32,69, 253,274,413,431,443,466,581,591,597,775,791,832,872,874,918, 1020,1045,1055,1126,1128,1132,1140,1142,1150,1188, 1127)

Blutbestandteil	mg/100ccm	% der Tagesmittelwerte
Serum	0,09- 0,21 - 0,35	± 8 - 28,36- 57,14
Vollblut	0,61- 0,87 - 1,12	$\pm$ 29,48
Erythrocyten	0,52- 0,67 - 0,81	$\pm$ 21,5

---.---.---.---.---.---.---

Dabei ergeben sich durch die Einbeziehung vereinzelt gefundener Höchstwerte eine Verschiebung der Mittelwerte nach oben, so daß sich ein höherer Durchschnitt ergibt, als er in Wirklichkeit vorliegt.

Da die Leukocyten nur einen geringen Teil des gesamten Blutes ausmachen, ist der einzelne Leukocyt sehr Zink-reich (784,1055, 1140). Innerhalb der Leukocyten liegt das Zink meist protein-gebunden vor (444). Bei allen Leukosen läßt sich eine hochgradige Verminderung des Zinkgehaltes der Leukocyten nachweisen.

Im Serum liegt das Zink in drei Hauptformen vor (1055). Etwa 50% des Serumzinks sind locker an Albumin gebunden (1055), rund 24 % locker an Globulin (1055). Der Rest von 26 % dagegen ist fest an Globulin verankert (1055). In allen Fällen ist das Zink an andere Proteine gebunden als Kupfer oder Eisen (1055).

In der Gravidität ist der Serum-Zinkspiegel deutlich und regelmäßig erniedrigt (1055). Darüber hinaus wird der Serumzinkspiegel noch durch eine Reihe von Erkrankungen beeinflusst. Im Vordergrund steht dabei ein Zusammenhang des Serumzinks mit der Körpertemperatur. Bei Fieber findet sich stets eine Abnahme des Serumzinks (1055,1140). Beim Abfallen des Fiebers kommt es dann zum Wiederanstieg des Serum-Zink-Gehaltes (1055).

Die Einstellung des Serumzinkspiegels auf die momentane Körpertemperatur erfolgt dabei sehr rasch (1055). Weiterhin ist das Serumzink erniedrigt bei allen Infekten (202,1055,1140), auch wenn dabei kein Temperaturanstieg vorliegt, ferner bei Anämien, Hypothyreosis (1055,1140), Erkrankungen der Leber (1133,1140) und der Niere (1133, 1140), malignen Tumoren (12,1140) und Leukosen (1140). Bei der excessiven Hyperthyreose und Thyreotoxikose findet sich im Gegensatz dazu eine Serum-Zink-Vermehrung (1140).

Auch bei Erkrankungen der Lunge, allgemein bei Erkrankungen mit Beeinträchtigung der Atmung (1132,1133) (Asthma, Pneumonie, Anämien, Lungenstauung, Lungenabszeß, Spontanpneumothorax etc.) findet sich regelmäßig ein gesenkter Serumblutspiegel (1133); hier allerdings ist der Erythrocyten-Zink-Gehalt gegenüber der Norm gesteigert (1055,1132).

Bei malignen Tumoren zeigt sich eine auffällige Erhöhung der Zinkkonzentration in der Leber (274,765).

Das Zink geht während der Gravidität diaplacentar auf den Fet über (784,1055) und ist deshalb schon in seinem Körper nachzuweisen. Vor allem in der Leber weist der Fet dabei eine höhere Zinkkonzentration auf als der Erwachsene (305,705). Auf diese Weise bekommt der Neugeborene ein Zinkdepot mit (480), das vorwiegend im RES verankert ist. In der Tabelle 88 sind die vorhandenen Literaturangaben über den Zinkgehalt in Organen Neugeborener zusammengefaßt.

Tabelle 88 : Organ-Zink-Gehalt beim Neugeborenen. (198,1113).

Leber	1,92	-	4,46	-	7	mg/100g Frischsubstanz
Niere	1,92					

-.-.-.-.-

Ein Vergleich der Werte in der Tabelle 82 (Erwachsenenwerte) mit der Tabelle 88 ist nicht möglich. Man darf nicht übersehen, daß die Frage der Nachweismethode wesentlich für die Einschätzung der einzelnen Werte ist. Da aber in keinem Falle darüber Angaben vorliegen, widersprechen scheinbar die oben angeführten Werte der Tatsache, daß beim Neugeborenen ein relativ höherer Zinkgehalt vorliegt.

Beim Neugeborenen ist auch der Zinkgehalt des Serums gegenüber den Erwachsenenwerten etwas erhöht (1055). Die Erythrocyten dagegen enthalten bei ihm weniger Zink als beim Erwachsenen (1055).

Während der Zinkgehalt beim Neugeborenen relativ am höchsten ist (874), sinkt er im Verlauf der Stillperiode immer weiter ab (874), die Organwerte sinken dabei unter die Erwachsenen-Norm (597). Aus diesem Grunde ist während der ersten Lebensjahre der relative Zinkgehalt des Körpers am niedrigsten. In den späteren Lebensjahren kommt es dann wiederum zu einem Anstieg der Zinkwerte in den Organen (874), die etwa zur Zeit der Pubertät wieder die Erwachsenenwerte erreichen. Frühgeburten weisen einen stark verminderten Zinkgehalt gegenüber dem normalen Neugeborenen auf (1055).

Eine wesentliche Bedeutung kommt dem Zink zu als Bestandteil bzw. als Aktivator einer ganzen Reihe von Fermenten (2,98, 265,445,612,775,777). Im einzelnen sind dies

Phosphatasen (287,344,671,1081)

Phosphatase des Darmes (287)

Serumphosphatase (1140)

Nierenphosphatase (670)

Alkalische Phosphatasen als M_2 (184,185,829)

Alkalische Serumphosphatase (1140)

Alkalische Nierenphosphatase (241,671)

Aldolasen (265,1081,1140)

Muskelaldolase (1079)

Arginase (2,398,791)

Peptidasen (92,344,581,657,659,660,662,798)
 L-Peptidasen (659)
 D-Peptidasen (659)
 Leberpeptidasen (659)
 Nierenpeptidasen (659)
 Serumpeptidasen (654)
 Amino-peptidasen (344)
 L-Leucin-Amino-Exo-Peptidase (344)
 Dipeptidasen (241,344,663,986)
 DL-Leucylpeptidase (344)
 Glycyl-Alanyl-Dipeptidase (656)
 Glycylglycin-Dipeptidase des menschlichen Uterus
 (344)
 Glycylleucyl-Dipeptidasen (656,948)
 Glycyleucyl-Dipeptidase des menschlichen Uterus
 (946)
 Carnosinase (381,948)
 Dehydro-Dipeptidasen (344)
 Nieren-Dehydro-Dipeptidase (1172)
 Polypeptidasen (2,274)
 Carboxylasen (207,452,581,631,775,872)
 Oxalbernsteinsäuredecarboxylase (775)
 Brenztraubensäuredecarboxylase (207,986)
 Uricase (2,98,287,428,431,775)
 Dehydratasen
 Enolase (207,344,986,1081)
 Carboanhydratase (2,32,98,207,241,265,274,287,297,
 324,344,388,398,413,428,431,466,514,515,516,531,
 597,610,612,613,614,615,617,671,737,775,777,872,
 874,923,955,986,997,1020,1039,1055,1086,1099,1110,
 1120,1127,1132,1133,1140,1150)

Ferner konnte ein noch nicht näher untersuchtes Zink-Ferment
 entdeckt werden, das Estrone in Estradiole umwandelt (967).
 Weiterhin wurde noch aus der Leber ein Zink-haltiges, ther-
 molabiles Ferment isoliert, das Cystathion zu Cystein um-
 wandelt (791). Für eine Anzahl der in der obigen Aufstellung
 angeführten Elemente stellt das Zink den natürlichen Aktiva-
 tor dar, so für die Carnosinase (381) und die Uricase (287).

Darüber hinaus ist die Vermutung naheliegend, daß das Zink noch in einer Reihe weiterer noch nicht isolierter Fermente enthalten ist (344). Von den Phosphatasen konnte eine Nierenphosphatase isoliert werden, die 0,05 % Zink enthält (670). Des weiteren wurde eine natürlich vorkommende alkalische Phosphatase II als $Zn-G_2$ -Phosphatase erkannt (184,660). Soweit die Carboxylasen Zink als Aktivator enthalten, benötigen diese Fermente zur vollen Aktivität eine Konzentration von 1-3 mg Zink pro 100g Ferment (872).

Das wichtigste und bedeutenste Zinkferment ist aber die Carboanhydratase (388,428). Die Bezeichnung ist an sich ein Sammelname für eine Anzahl verschieden aufgebauter, aber stets gleichartig wirkender Fermente (614). Alle bisher gefundenen Carboanhydratasen sind Zinkenzyme. Ihr Zinkgehalt wird mit 0,14 - 0,25 - 0,51 % (207,265,324,398,514,516,617,923,986,1099,1134,344,1140) angegeben. Sicher liegen dabei in einer Anzahl von Untersuchungen noch Verunreinigungen mit nichtenzymatischem Zink vor (617). Das Molekulargewicht der Fermente beträgt ungefähr 30000 (324). Andererseits aber wird angegeben, daß das Ferment je Molekül 2 (324) oder auch 4 Atome (1133) Zink enthalten soll. Dies würde aber ein höheres Molekulargewicht voraussetzen. Das Zink im Ferment ist fest an das Protein gebunden (737,997,1039) und nicht mit zugeführten Zinkionen austauschbar (1039). Innerhalb des menschlichen Körpers konnte bisher eine Carboanhydratase nachgewiesen werden im Auge (198), vor allem in der Linse (1140), im Blut (615), vor allem in den Erythrocyten (324,398,531,614,986,1127,1128), ferner im Pankreas (986), in den Geschlechtsorganen (675), in der Magenschleimhaut (531,986) und in der Niere (531). Dabei kann festgestellt werden, daß der Organ-Zinkgehalt und der Gehalt an Carboanhydratase nicht parallel laufen (616). In den Geschlechtsorganen beispielsweise entsprechen nur 0,05 % des dort gefundenen Zinkes dem Gehalt an Carboanhydratasen (675). In den Zinkreichen Leukocyten konnte bisher eine Carboanhydratase überhaupt noch nicht gefunden werden (1055). In den Erythrocyten dagegen entspricht praktisch der gesamte Zinkgehalt dem Carboanhydratasegehalt (514,1140). Darüber hinaus läßt sich im Erythrocyten auch die Bildung des Fermentes nachweisen (1133).

anhydratasegehalt (514,1140). Darüber hinaus läßt sich im Erythrocyten auch die Bildung des Fermentes nachweisen (1133). Im Gesamtblut entfallen etwa 0,1 - 02, mg Zink pro 100 ccm auf die Carboanhydratase (581,872). Dies bedeutet einen Blut-Carboanhydratase-Gehalt von rund 50mg/100 ccm (615). Hinsichtlich dieses Gehaltes ergibt sich dabei eine Geschlechtsdifferenz. Männer enthalten im Blut mehr als Frauen (324). Auch eine Altersabhängigkeit ist vorhanden, da Jugendliche im Blut einen höheren Gehalt aufweisen als ältere Erwachsene (324). Daß der Zinkgehalt der Erythrocyten in direktem Zusammenhang mit dem Carboanhydratase-Gehalt steht, zeigt sich auch beim Neugeborenen. Der Carboanhydratase-Gehalt beträgt dabei rund die Hälfte der Erwachsenenwerte (324,1055), im Einklang mit den ebenfalls niedrigeren Erythrocyten-Zink-Werten (1055). Noch geringer ist das Ferment bei Frühgeburten im Blut konzentriert, wo es oft nur ein Viertel der Erwachsenen-Norm erreicht (324,1055).

Mit der Tätigkeit der Carboanhydratase eng verknüpft ist die bereits erwähnte Abnahme des Serumzinkes bei Erkrankungen, in deren Verlauf der normale Gasaustausch erschwert ist (1132, 1133). Dabei kommt es kompensatorisch zu einer vermehrten Fermentbildung (1132) in den Erythrocyten unter Verwendung des Serumzinkes. Eine Ausnahme bilden hier lediglich hämolytische Anämien, weil dabei durch den vermehrten Erythrocytenzerfall das Zink von den Erythrocyten ebenso schnell wieder freigegeben wird (1133).

Das Zink ist nicht nur am Aufbau und an der Wirkung von Fermenten beteiligt. Auch zum Vitaminstoffwechsel hat es enge Beziehungen. Insbesondere zum Vitamin B₁ liegen nicht näher erforschte Bindungen vor (1140). So kann beispielsweise bei einer B₁-Hypovitaminose die Verringerung des Zinkgehaltes der Haut und ihrer Angangsgebilde bis auf die Hälfte der Norm festgestellt werden (246,631,1140).

Außerdem wirkt das Zink auch auf Hormone ein (874,1140). So kann bei Zinkarmut der Nahrung eine Herabsetzung der Aktivität des Hypophysenvorderlappens nachgewiesen werden (1140), ohne daß es dabei zu ausgesprochenen Ausfallserscheinungen kommt. Viele Hormone der Hypophyse werden auch direkt oder indirekt durch das Zink beeinflusst. So zeigen die gonadotropen

(784,1043,1140) und lactotropen (784,1043) Hypophysen-Vorderlappen-Hormone eine Wirkungssteigerung durch Zink sowohl hinsichtlich der Wirkungsdauer, als auch des Wirkungseffektes. Eine Effekt-steigernde Wirkung hat das Zink auch auf das anti-diuretische Hypophysen-Hinterlappen-Hormon (Vasopressin) (285). Auch die Wirkungen vieler Steroid-Hormone (Follikelhormone, Corpus luteum Hormone, Testosteron) werden durch Zink eindeutig unterstützt (302,1140),

Alle die erwähnten Hormone sind aber nur zum Teil für die Zinkwirkung innerhalb der Geschlechtsorgane verantwortlich. Darüber hinaus liegt offensichtlich noch eine weitere, nicht näher bekannte Einwirkung des Zinks auf Fortpflanzung und Befruchtung vor (364,445,874). Einmal wird diese Bedeutung des Zinks unterstrichen durch die hohe Konzentration des Elementes in den Geschlechtsorganen, dann aber auch durch die im Tierversuch auftretenden Mangelercheinungen.

Eine wichtige Rolle kommt dem Zink auch bei der Bildung des Insulins in den Langerhans'schen Inseln des Pankreas zu. Insulin, das antidiabetische Hormon, stellt einen hochmolekularen Eiweißkörper dar. Dabei sind die Insuline verschiedener Tierarten chemisch nicht identisch. (Ochsen-, Schweine-, Schaf-Insulin). Sie unterscheiden sich vor allem in der Zahl und Anordnung der am Molekülaufbau beteiligten Aminosäuren. Die bisher untersuchten Moleküle zeigen alle ein Molekulargewicht um 36000. Dabei ist das Molekül jeweils aus drei Untereinheiten (Submolekel) vom Molekulargewicht 12000 aufgebaut (1098).

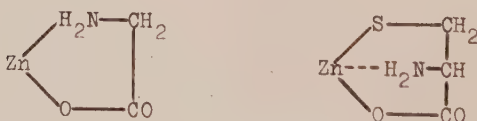
Der chemische Aufbau der Insuline, insbesondere die Reihenfolge der einzelnen Aminosäuren im Molekül, ist heute weitgehend, wenn auch noch nicht endgültig aufgeklärt.

Insulin gehört zu jenen Eiweißkörpern, die in der Lage sind, zu kristallisieren. Die Kristallisation erfolgt aber nur in Anwesenheit von Schwermetallen (1140), von denen am häufigsten und wohl auch am besten Zink zur Wirkung kommt. (5,32,267, 388,398,481,791,874,1020,1062,1101,1122,1140). Daneben können diese Wirkung aber auch Kobalt, Nickel und Cadmium ausüben (667,791,1020). Der Vorzug des meist handelsüblichen Kristallinsulins besteht vor allem in der größeren Haltbarkeit (481).

Der Metallgehalt ist dabei je nach Herstellungsart verschieden. (1062). Insbesondere der pH-Wert ist mit von ausschlaggebender

Bedeutung für den endgültigen Metallgehalt des Kristallinsulins (498). Im allgemeinen kommt nur Zink-Kristallinsulin zur Anwendung. Der Zinkgehalt der bisher bekannten Zink-Kristallinsuline beträgt dabei 0,3 - 0,46 - 0,8 % (5,32,254,498,1110). Aber auch das normale, nichtkristallisierte Insulin ist Zinkhaltig (2,207,428,466,610,777,1020,1140,1178). Dabei tritt in der Regel eine Zink-Sättigung bei einem Zinkgehalt von 0,15 - 0,33 - 0,5 % auf (253,254,1098). In diesem Zustand ist aber das Insulin noch nicht kristallisierbar (254). Dazu bedarf es noch der Anwesenheit von Zink-Ionen im Überschuß. Die Affinität des Zinks zum Insulin beruht auf einer Komplexbildung des Elements mit den Aminosäuren des Eiweißmoleküls (254,466,498). Die Hauptvalenzen des Zinks sind dabei an die Carboxylgruppe, die Nebenvalenzen an Aminogruppen gebunden (254). In diesem Zusammenhang sei erwähnt, daß das Zink auch mit anderen Eiweißkörpern und mit freien Aminosäuren Komplexe bildet (254,872,874,1055). So können im menschlichen Organismus Zinkkomplexe mit Glycin (498,874) und mit Cystin (874) nachgewiesen werden. Die Strukturformeln dieser Komplexe gibt die Abbildung 75 wieder.

Abbildung 75: Strukturformeln von Zinkkomplexen mit Glycin und Cystin. (874)



Scheinbar liegt auch im Insulin eine derartige Bindung vor (254,466,498,737). Dies ist umso wahrscheinlicher, da ein Teil der Peptidketten im Submolekel Glycin als endständiges Glied aufweist.

Es ist gelungen, durch entsprechende Behandlung, das Insulin Zink-frei zu machen (69,353). Da dieses zinkfreie Insulin die normale Hormonwirkung aufweist, wurde daraus der Schluß gezogen, daß das Zink für die Insulinwirkung bedeutungslos sei.

Unterstützt wurde diese Ansicht dadurch, daß er stark wechselnde Zinkgehalt der einzelnen Insuline offenbar keinerlei Einfluß auf den Zuckerstoffwechsel hat (1098).

Bei diesem Schluß wurde allerdings nicht berücksichtigt, daß im Körper stets Zink vorhanden ist, dessen Konzentration ohne weiteres ausreicht, zinkfrei zugeführtes Insulin mit Zink zu versorgen. Tatsächlich kann im Tierversuch bei extremem Zinkmangel eine Wirkungseinschränkung des Zink-freien Insulins nachgewiesen werden (874,918,1122). Man billigte daher zunächst dem Zink in Analogie zu anderen Hormonen eine Wirkungssteigerung auch beim Insulin zu. Dabei wurde lange Zeit die Hypothese vertreten, daß das Zink Fermente hemmen soll, die Insulin-zerstörend wirken.

Neuere Untersuchungen haben aber ergeben, daß die Wirkung des Zinks in diesem Zusammenhang wesentlich tiefer liegt. Es zeigte sich, daß dem Zink eine integrierende Rolle bei der Produktion (1150) und bei der basalen Regulation (666) des Insulins zukommt.

Alle Zink-affinen Substanzen (874,1140), im Vordergrund Komplexbildner wie Dithizon (1103,1140), Alloxan (633,665), Xanthurensäuren (1104), Oxin (1140) und andere, erweisen sich mehr oder weniger stark diabetogen (874,1135,1136,1137,1140). Wird das Zink durch die Zufuhr derartiger Komplexbildner inaktiviert, so kommt es zu Störungen im Kohlehydrathaushalt (1135,1136,1137) und bei längerer Einwirkung zur Nekrose der B-Zellen in den Pankreas-Inseln (1140) und damit zur Ausbildung eines permanenten, schweren Diabetes mellitus (1140).

Normalerweise läßt sich in den Pankreasinseln histochemisch Zink nachweisen (665). Dieses Zink kann durch hohe Glucosegaben in vivo eliminiert werden (665). Wird nun in einem derartigen Eliminationszustand ein Komplexbildner gegeben, so ist er nicht mehr in der Lage, einen Diabetes auszulösen (665). Die Möglichkeit, durch hohe Glucosegaben das Zink aus den Pankreas-Inseln zu entfernen (1140), deutet schon darauf hin, daß die Menge des histochemisch im Pankreas-Inselzellapparat nachweisbaren Zinks abhängig ist von der Art der Ernährung.

Bei Kohlehydrat-reicher Nahrung ist weniger, bei Kohlehydratarmer Nahrung mehr Zink im Pankreas nachweisbar (1140). Normalerweise sind dabei sowohl die A wie auch die B Zellen der

Langerhansschen Inseln Zink-haltig (1141). Durch eine protrahierte Blutzuckersteigerung, die sich durch entsprechende Glucosegaben herbeiführen läßt, kann eine excessive Zinkarmut der Inselzellen hervorgerufen werden (1140).

In den Inselzellen ist das Zink in Form von Granula enthalten. Nur gesundes Pankreasgewebe vermag Zink in normalen Umfang zu speichern. Dabei wird das Zink in den Inselzellen schneller umgesetzt und ausgetauscht als im übrigen Körper, beispielsweise in den Zink-ausscheidenden Organen.

In den Inselzellen steht das Zink mit dem vorhandenen Insulin im Gleichgewicht. Dieses Gleichgewicht folgt der dem Massenwirkungsgesetz entsprechenden Formel

$$\frac{(\text{Insulin}) \cdot (\text{Zink})}{(\text{Zink-Insulin})} = K ;$$

Je mehr Insulin also eine Zelle enthält, desto mehr Zink vermag sie aufzunehmen. Die Inselzellen besitzen auf diese Weise eine besonders geartete Fähigkeit, Zink zu speichern (1135, 1136, 1137, 1140, 1150). Da bei der Kohlehydratzufuhr Insulin von den Inselzellen abgegeben wird, sinkt natürlich auch der Zinkgehalt dieser Zellen. So erklärt sich auch die Zinkarmut der Inselzellen bei protrahierten Glucosegaben (1140). Entsprechend liegt dann im Hungerzustand eine Vermehrung des Insel-Zinks vor (1140).

Alle diese Beobachtungen lassen sich zu einer Hypothese der Zinkwirkung bei der Tätigkeit des Inselzellapparates verbinden (667). In der Abbildung 76 S. 445, ist diese Hypothese schematisch skizziert.

Die in den Zellen gebildete Vorstufe des Insulins bindet aus der Umgebung der Zelle Zink und bildet damit relativ schwer lösliche Komplexe. Erst durch die Zink-Anlagerung kann die Insulinvorstufe weiter aufgebaut werden zu Zink-Insulin. Die Dissoziation dieser so gebildeten Zink-Insulin-Komplexe bestimmt das Ausmaß der Insulinabgabe ans Blut, da die Komplexform die Zellwandung nicht oder nur schwer durchschreiten kann.

Bei Anstieg der Glucose im Blut wird auch den Inselzellen vermehrt Glucose zugeführt. Durch den hohen Insulingehalt

der Inselzellen wird dort mehr Glucose primär umgesetzt, als anderswo. Im Rahmen des intermediären Zellstoffwechsels der Inselzellen entstehen zunächst noch hypothetische Substanzen aus dem Glucoseabbau, die in der Lage sind, mit Zink Komplexe zu bilden. Diese hypothetische Substanz (der Einfachheit halber wird sie hier Hypothsin genannt) entzieht den Zink-Insulin-Komplexen das dort verankerte Zink, da sie zu diesem Element eine größere Affinität besitzt, als das Insulin. Auf diesem Wege wird das Insulin aus seiner Komplexbindung mit dem Zink frei, geht in Lösung und kann so von der Zelle ins Blut abgegeben werden.

Der Zinkkomplex mit dem hypothetischen Glucoseabbauprodukt (Zink-Hypothsin) wird nun genau wie die Glucoseabbauprodukte ohne Zink weiter abgebaut. Dadurch wird das Zink wieder frei und falls keine neue Anlagerungsmöglichkeit an einen Komplex mehr besteht, an das umgebende Gewebe abgegeben. Analog läßt sich die neuorgane und die hormonale Insulinausschüttung als eine Intensivierung des intermediären Glucosestoffwechsels der Inselzellen erklären.

Die in der prädiabetischen Phase (d.h. noch vor der Manifestierung eines Diabetes) zu beobachtende Hypoglycämie weist darauf hin, daß der Vorgang der Blutzucker-induzierten Insulinausschüttung bereits vor dem eigentlichen Diabetes gestört ist. Wird das Zink in der Inselzelle durch einen Komplexbildner gebunden, der nicht mehr weiter abgebaut werden kann, so bleibt das Zink unangetastet in Komplexform in der Zelle. In dieser Form kann es dann nicht mehr zur Anlagerung an die hypothetische Insulinvorstufe herangezogen werden. Da aber andererseits der vorliegende Zinkkomplex das Zinkgleichgewicht stört, kann auch nicht mehr genügend Zink aus der Umgebung aufgenommen werden. Die Insulinvorstufe bleibt daher auf einer Vorstufe stehen.

Die Anhäufung von Zink in Komplexform bewirkt sekundär eine permanente Zellschädigung und damit ein vollständiges Erliegen der Fähigkeit zur Insulinproduktion. Nunmehr liegt erst

ein permanenter Diabetes vor.

Der Diabetes zeigt keinerlei Einfluß auf den Blut-Zink-Gehalt (1055). Dagegen ist der Zinkgehalt des Pankreas gegenüber der Norm dabei vermindert (198, 480, 581, 872, 874). Aber auch im diabetischen Pankreas ist genau wie in der normalen Drüse mehr Zink enthalten, als dem jeweiligen Insulingehalt entspricht (872, 874).

Ein Großteil der Zinkarmut des Diabetikerpankreas erklärt sich aus der Tatsache, daß der diabetische Pankreas mehr Fettgewebe enthält, als der normale (198). Das Fettgewebe aber ist auch im Pankreas sehr Zink-arm (253). So enthält das normale Pankreas ca. 17 % Fett, das diabetische Pankreas aber im Mittel 38 % Fett, bezogen auf die Drüsen-Frischsubstanz (198).

In der fettfreien Drüsensubstanz ist demgemäß der Zinkgehalt größer (198, 253, 872, 874). Er beträgt normal ca. 3mg/100g Frischsubstanz (253), beim Diabetiker 2,5mg/100g Frischsubstanz (253). (Da diese Werte nur von einem Untersucher stammen, dürfen sie nicht mit dem in Tabelle 82, S. 428 angegebenen Mittelwerten verglichen werden.) Zusammenfassend läßt sich sagen, daß das Zink eine unerläßliche Voraussetzung für die inkretorische Tätigkeit des Inselzellapparates darstellt (1140).

Wird Zink parenteral zugeführt, so zeigt es eine deutliche hyperglycämische Wirkung (1098, 1100, 1101). Während aber anorganisches Zink diese Wirkung erst bei toxischen Dosen aufweist (1098), wird von organischen Zinkkomplexen, besonders von solchen mit Aminosäuren (1100), diese Wirkung bereits in wesentlich schwächeren Konzentrationen erzielt (1098, 1104). Kupfer- und Nickelkomplexe zeigen abgeschwächt eine ähnliche Wirkung (1098).

In einer Dosierung von 1 μ g pro kg Körpergewicht und darüber bewirkt organisch komplex gebundenes Zink eine ausgeprägte, mehrere Stunden anhaltende Hyperglycämie (1100). In geringeren Dosen dagegen kommt es nur zu einem kurzdauernden Blutzuckeranstieg (1100). Diese sogenannte initiale Hyperglycämie kann noch durch Dosen von 0,0001 μ g Zink ausgelöst werden (1098), wobei mit dieser Dosierung die untere Grenze der wirksamen Menge noch nicht erreicht wurde (1098).

Andrerseits weisen Komplexe mit sehr fester Zinkbindung diesen Effekt nicht auf (1098). Um eine Hyperglycämie erzeugen zu können, muß das Zink offenbar so fest an den Komplex gebunden sein, daß es nach der Injektion nicht sofort abgetrennt werden kann (1098). Auf der anderen Seite aber darf die Bindung nicht zu fest sein, um die Wirkung noch zu ermöglichen. Möglicherweise liegt in der Körperzelle ein besonderer Zinkacceptor vor, der das Zink von dem zugeführten Komplex übernimmt (1098). Wird das Zink bereits auf dem Weg dorthin abgetrennt, kommt es nicht mehr zur Wirkung. Eine zu feste Bindung des Zinks an den Komplex macht eine Abgabe an den acceptor ebenfalls unmöglich.

Der in vielen Insulinpräparaten nachweisbare initiale hyperglycämische Effekt (1098) ist identisch mit der Wirkung des im Insulin komplex gebundenen Zinks. Diese ursprünglich einer hypothetischen Pankreassubstanz (Glucagon) (1101) zugeschriebene Wirkung stellt also einen reinen Zink-Effekt dar (1098,1101). Insuline mit weniger als 0,5 % Zink bewirken keine initiale Hyperglycämie mehr, da das Zink darin zu fest gebunden ist (1098). Erst ein zweites und weitere Zinkatome im Insulinmolekül lösen die Hyperglycämie aus (1098).

Innerhalb des Pankreas sind die A- und B-Zellen des Insel-Zellapparates besonders Zink-reich (1135,1136,1137,1140,1150), und weisen darüber hinaus das bereits erwähnte besondere Zink-anreicherungsvermögen (1135,1136,1137,1140,1150) im Zusammenhang mit der Insulinproduktion auf. Dabei geht verständlicherweise der Insulingehalt dieser Zellen parallel dem Zinkgehalt (1095), daneben besteht aber noch eine bisher nicht näher untersuchte Korrelation zwischen Zink- und Kobaltgehalt in diesen Zellen (1095) und damit im gesamten Pankreas (1095). Auffallenderweise ist der Pankreas-Zinkgehalt bei Jugendlichen stets höher als im späteren Leben (253). Ob die Erscheinung des sogenannten Altersdiabetes damit zusammenhängt, ist noch ungeklärt.

Außer der Korrelation des Zink- und Kobaltgehaltes im Pankreas (1095) bestehen noch vielerlei Zusammenhänge des Zinks mit den übrigen Bioelementen. Häufig wird das Zink als Gesellschafter des Zelleisens betrachtet neben das man es hinsichtlich seiner biologischen Wertigkeit ohne weiteres stellen darf (413,1127, 610, 1140,1150). Bemerkenswert ist die Tatsache, daß je höher ein

Lebewesen in der Entwicklungsreihe steht, desto geringer sein Zink- und desto größer sein Eisengehalt ist (431). Im menschlichen Körper besteht in der Norm eine feste Relation (biologisches Gleichgewicht) (364,591) zwischen Zink und einer Reihe weiterer Schwermetalle, vorwiegend Kobalt, Kupfer Mangan und Eisen. Im einzelnen verhalten sich die Elemente Kobalt; Kupfer: Mangan: Zink: Eisen wie 1:1:2,5:5:7 (364,874,1044) im Körper. Auch lokal ist in allen Organen der Zinkgehalt größer als der an anderen Schwermetallen (784,874,1044) mit Ausnahme des Eisen (480,784). Das biologische Gleichgewicht unter den erwähnten Schwermetallen ist in der Lage, durch entsprechende Anpassung eine Zinkvergiftung zu verhüten (591). An sich ist ja die toxische Wirkung des Zinks sehr gering. Bekannt ist vor allem das in Zink-verarbeitenden Betrieben bekannte harmlose Zink-Gießfieber (705). Ähnlich anderen Schwermetallen katalysiert das Zink auch als unspezifisches Knochenmarksreizmittel (403) die Hämoglobinsbildung (158,403), aber schwächer als Kupfer (403). Eine besondere Rolle kommt dem Zink auch beim Tumorgeschehen zu. Bei fast allen Carzinomen findet sich in der Leber ein erhöhter Zinkgehalt (274,765), ohne daß eine Ursache dafür bekannt wäre. Unterschiedlich ist die Beurteilung des Tumor-Zink-Gehaltes selbst. Eine Anzahl Autoren sprechen von einem "im allgemeinen hohen Zinkgehalt der Tumoren" (429), andere teilen für maligne Tumoren einen wesentlich höheren Zinkgehalt als im Normalgewebe mit (223). Die Mehrzahl aber spricht von einem gegenüber der normalen Mutterzelle verringerten Zinkgehalt der Tumorzelle (12,273,1055). Im Durchschnitt wird ein Drittel des normalen Zinkgehaltes angenommen (12). Das Mamma-Carzinom (429) und das Haut-Carzinom (348) werden als Einzelbeispiele für einen gegenüber der Norm verringerten Zinkgehalt angeführt. Diese scheinbaren Widersprüche dürften mit der Beziehung des Zinks zur Wachstumsintensität zusammenhängen (429). Dabei wirkt offenbar auch im Tumor das Zink in Richtung der Wiederherstellung einer normalen Zellatmung (429). Am Rande sei erwähnt, daß das Zink besonders reichlich in Schlangengiften enthalten ist (874) und darin wahrscheinlich

die Rolle eines Aktivators der Lezithinase besitzt (874). Schlangengifte enthalten 0,12 - 0,52 % (!) Zink.

Ähnlich den anderen Schwermetallen hemmt das Zink auch das Bakterienwachstum (1131) und intensiviert unabhängig davon die Penicillinwirkung (1131). Zeitweilig wurde unter der Vorstellung einer Ferment- und Bakterienhemmung Zink in Form des des Zink-Ferro-Cyanids lokal zur Cariesbekämpfung verwendet; der Wert dieser Methode blieb aber immer umstritten (361). Erwähnt sei noch, daß die hervorragende biologische Bedeutung des Zinks teilweise dadurch erklärbar ist, daß das Element einer Nebengruppe des Periodischen Systems angehört und deshalb stark polarisierbar ist (1010).

Vereinzel wird auch noch vermutet, daß das Zink an der synthetisierenden Entgiftungsfunktion der Leber mitbeteiligt sei (1127), ohne daß Einzelheiten hierüber bekannt wären. Während beim Menschen (und ebensowenig bei freilebenden Tieren) Zink-Mangelerkrankungen bisher nicht bekannt sind, gelingt es im Tierexperiment, Zinkmangelzustände hervorzurufen (249, 287, 591, 777, 1127, 1128, 1140). Im Vordergrund stehen dabei schwere hormonale und fermentative Dysfunktionen (1127, 1128, 1140). Unter anderem zeigt sich eine verringerte Katalase- (591) und Phosphatase- (202, 591) - Aktivität, während die Uricase-Aktivität unverändert bleibt (591). Der Harnsäuregehalt des Blutes steigt aber an (591). Insgesamt kommt es zu Wachstumshemmungen (249, 777, 1140), Gewichtsabnahme (1140), Sterilität (1140), Haarausfall (249, 777, 1140), Resorptionsstörungen (1140), Pigmentverlust (1140) und Anämien verschiedener Art (1140).

Zinn : Sn , OZ 50 ;

Das Zinn ist in der Erdoberfläche in einer Konzentration von 0,0006 % enthalten (466, 544, 1188). Im menschlichen Körper ist es mit 0,0002 % in derselben Größenordnung vorhanden. Die Tabelle 89 und die Abbildung 77 geben den Zinngehalt einzelner Organe und Körperflüssigkeiten wieder. (S. 451 u. 452). Außerdem kann Zinn qualitativ nachgewiesen werden in Gehirn (106, 198, 457, 466, 832), Haut (198), Hoden (198), Hypophyse (797), Muttermilch, Nebenniere (198, 797), Schilddrüse (198) Uterus (158), Zahn (198, 611), Zirbeldrüse (797) und im Kot.

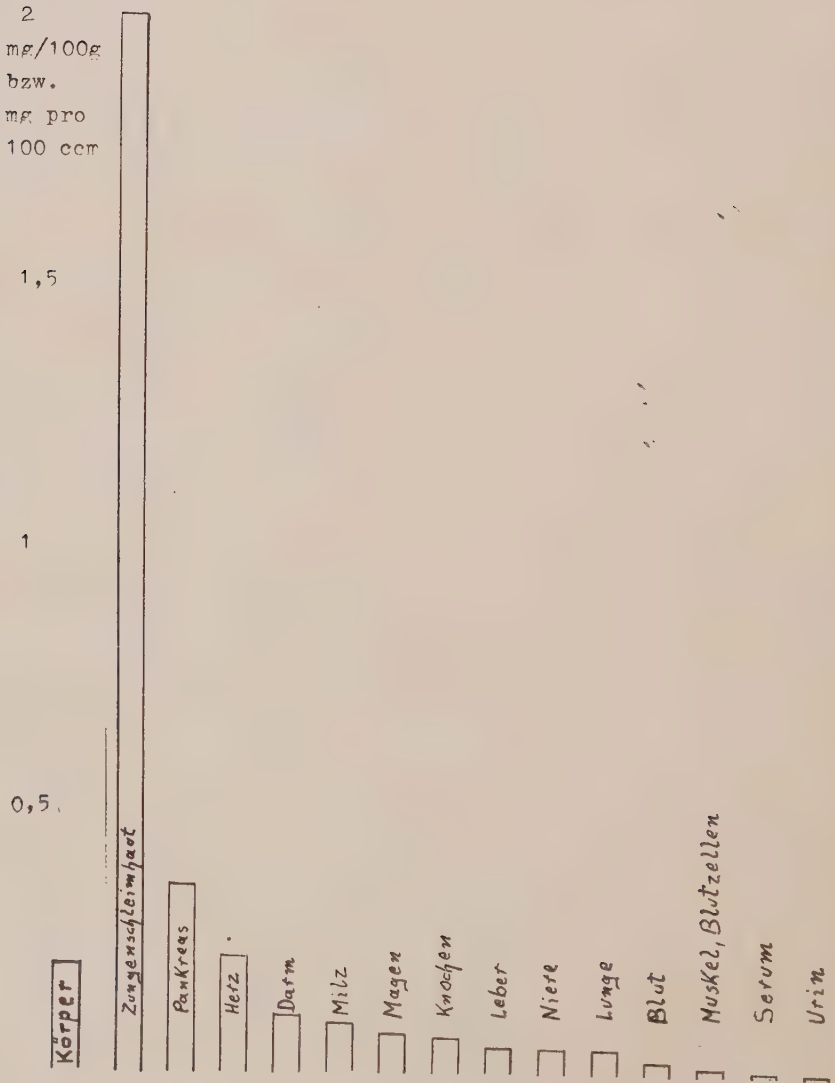
Tabelle 89 : Zinngehalt des Körpers, der Organe und Körperflüssigkeiten. (32,198,591,775,1188).

Körper	0,0002 %		
Körper	0,15 g total		
Zungenschleimhaut	2 mg/100g Frischsubstanz		
Pankreas	0,3	- 0,35	- 0,4
Herz	0,002	- 0,218	- 1,22
Darm	0,016	- 0,108	- 0,36
Dünndarm	0,28	- 0,32	- 0,36
Dickdarm	0,07	- 0,08	- 0,09
Milz	0,02	- 0,091	- 0,3
Magen	0,004	- 0,071	- 0,16
Knochen	0,05	- 0,065	- 0,08
Leber	0,006	- 0,049	- 0,06
Niere	0,02	- 0,047	- 0,18
Lunge	0,045		
Skelettmuskel	0,01	- 0,011	- 0,011
Blut	0,0014	- 0,021	- 0,04 mg / 100 ccm
Blutzellen	0,011		
Serum	0,002	- 0,004	- 0,01
Urin	0,001		

Über die Aufnahme des Zinns in den Körper ist sehr wenig bekannt. Man weiß, daß der größte Teil mit der Nahrung aufgenommen wird. Täglich werden mit der Nahrung 12 - 14,35 - 17 mg Zinn zugeführt (591). Offensichtlich kommt nur ein Bruchteil davon zur Resorption.

Das resorbierte Zinn wird zum größten Teil durch die Nieren wieder ausgeschieden (466,524). Diese Ausscheidung geht sehr rasch vonstatten (524). Bemerkenswert aber ist, daß bei erhöhter Zufuhr anteilmäßig auch die Resorption zunimmt und damit die Ausscheidung. Besondere Bedeutung gewinnt diese Tatsache dadurch, daß Lebensmittelkonserven häufig aus dem Verpackungsmaterial Zinn anreichern (914). Durch die Exkretion kann eine Resorption bis zu 130 mg/Tag ausbalanciert werden (775). Erst bei noch höherer Resorption kommt es zu Ansammlungen des Elementes in den Geweben (775). Insbesondere die Leber ist in der Lage, Zinn anzureichern. Die Tabelle 90 zeigt die

Abbildung 77: Zinngehalt des Körpers, der Organe und der Körperflüssigkeiten.



normalen Ausscheidungswerte im Kot und im Urin. Die Kotfraktion enthält dabei das nichtresorbierte Nahrungs-Zinn und ist deshalb wesentlich größer.

Tabelle 90 : Ausscheidung des Zinn (591).

Urin	0,01 - 0,015 - 0,02 mg/Tag
Kot	22 mg/Tag

[illegible]

Altersunterschiede im Zinnstoffwechsel oder in der Zinnverteilung im Körper sind nicht bekannt. Es konnte aber gezeigt werden, daß das Element bereits im fetalen Gewebe enthalten ist. Dar aus kann geschlossen werden, daß das Zinn diaplacentar auf den Fet übergeht. Besonders die Leber enthält beim Fet eine hohe Zinn-Konzentration. Je nach Alter soll die Häufigkeit des Elementes dort 6 - 12 mg / 100 g Frischsubstanz betragen (198), also ein Vielfaches der normalen Erwachsenenkonzentration.

Bei der Verteilung des Zinns im Körper fällt der hohe Zinn-
gehalt der Zunge, insbesondere der Zungenschleimhaut, auf
(32,558,591). Ein Grund für diese Verteilung ist bisher nicht
bekannt. Im Blut ist das Element vorwiegend in den Zellen
enthalten (591,1188), das Serum ist relativ Zinn-arm (591).
In Tumoren findet sich das Zinn teilweise höher konzentriert
als im normalen Gewebe (348). Erwähnt sei noch, daß das Ele-
ment *in vitro* vereinzelt Fermente hemmt, so die Brenztraubensäure-
decarboxylase. Ob diese Wirkung auch im Körper vorliegt, ist
unbestimmt.

Zirkonium : Zr, OZ 40 ;

Die Häufigkeit dieses Elementes in der Erdrinde beträgt rund 0,03 % (466,1188). Trotz dieser hohen Konzentration ist über seine Häufigkeit im menschlichen Körper nichts bekannt. Bisher konnte es nur im Knochen regelmäßig nachgewiesen werden (379). In vitro zeigt das Zirkonium eine Reihe von katalytischen Eigenschaften. So wandelt es Meta- in Orthophosphat um und spaltet Pyro- und Polyphosphate auf (49). Ob das Element diese Wirkung auch innerhalb des Körpers besitzt, ist noch unbe-

kannt. Möglicherweise hängt aber damit die Tatsache zusammen, daß das Zirkonium in der Lage ist, die Ablagerung verschiedener Schwermetalle, vor allem des Plutoniums, im Knochen zu erschweren. (903).

-.--.-.-.-.-.-.-.-

- 1) Abderhalden, E.: Die Grundlagen unserer Ernährung und unseres Stoffwechsels. Bern 1946.
- 2) Abderhalden, E.: Lehrbuch der physiologischen Chemie. Basel 1948.
- 3) Abderhalden, R.: Die Abhängigkeit der Peptidasenaktivität des Blutserums vom Alter. Zschr.f.Altersforschg. 3, 140 (1941).
- 4) Abderhalden, R.: Vitamine, Hormone, Fermente. Berlin 1944.
- 5) Abderhalden, R.: Die Hormone. Berlin 1952.
- 6) Abelin, I.: Thyroxinabwehr. Klin.Wschr. 31, 1084 (1953).
- 7) Abelin, I.: Über antithyreotoxische Vorgänge. Biochem. Zschr. 323, 446 (1953).
- 8) Abelin, I.: Über antithyreotoxische Vorgänge bei der experimentellen Hyperthyreose. Biochem. Zschr. 325, 130 (1954).
- 9) Abul-Fadl, M. A. M. u. E. J. King: Properties of the Acid Phosphatases. Biochem. Journ. 45, 51 (1949).
- 10) Adams, D. H.: Effect of a Milk Diet Deficient in Iron, Copper and Manganese. Biochem. Journ. 54, 328 (1953).
- 11) Adamson, C. A. a. all.: Bone Marrow Reactions and Iron Metabolism in Experimental Infections. Act. med. Scand. 142, 149 (1952).
- 12) Addink, N. W. H. u. L. J. P. Frank: Zinc in Relation to Cancer. Natwiss. 42, 419 (1955).
- 13) Addis, T. a. all.: The protein content of the Organs and Tissues of the body after Administration of Thyroxine and Dinitrophenol and after Thyroidectomy. Journ. Biol. Chem. 124, 33 (1938).
- 14) Adler, P. u. J. Straub: Uptake of Fluorine Intravitaly by Intact Human Teeth. Experientia 6, 24 (1950).
- 15) Agner, K.: Untersuchungen über die Leberkatalase. Natwiss. 27, 418 (1939).
- 16) Agner, K.: Verdoperoxydase. Act. physiol. Scand. Suppl. 8 (1941).
- 17) Agner, K.: Verdoperoxydase. Adv. Enzymol. 3, 137 (1943).
- 18) Ågren, G. u. J. Waldenström: The intrinsic factor activity of highly purified preparations of Aminopolypeptidase. Act. med. Scand. 119, 167 (1944).
- 19) Albers, D.: Über sogenannte Aktivatoren der alkalischen Phosphatasen. Zschr. f. physiol. Chem. 266, 1 (1940).
- 20) Albers, H.: Eisen bei Mutter und Kind. Leipzig 1941.

- 21) Albers, H.: Über Wechselwirkungen zwischen Eisenstoffwechsel und Ascorbinsäure. Arch.Gyn.172,547(1942).
- 22) Albers, H.: Die Bedeutung der Eisenprophylaxe für das Kleinkind. Zbl.Gyn.67,1041(1943).
- 23) Albers, H.: Fördert Ascorbinsäure die Eisenresorption? Zbl.Gyn.67,1625(1943).
- 24) Albert, A. a.all.: Reversible Inactivation of Thyreotropic Hormone by Elemental Iodine. Journ.Biol.Chem.166, 637(1946).
- 25) Albert, A.: Quantitative Studies of the Avidity of Naturally Occuring Substances for Trace Metals.Biochem. Journ.47,531(1950), 50,690(1952), 54,646(1953).
- 26) Albert, S. a.all.: Distribution and Metabolism of Iodo- α -Estradiol Labelled with Radioactive Iodine. Journ. Biol.Chem.177,247(1949).
- 27) Alexander, G.V. a.all.: The Boron and Lithium Content of Human Bones. Journ.Biol.Chem.192,489(1951).
- 28) Amann, A.: Die Symptomatologie der akuten und chronischen gewerblichen Quecksilbervergiftung. Dissertation München 1941.
- 29) Amdur, M.O. a.all.: The lipotropic Action of Manganese. Journ.Biol.Chem.164,178(1946).
- 30) Ammon, R. u.W.Dirscherl: Fermente, Hormone, Vitamine. Leipzig 1938.
- 31) Ammon, R. u.H.Fedtke: Untersuchungen über das Cytochrom. Med.Mschr.2,141(1948).
- 32) Ammon, R.: Die Spurenelemente.Med.Welt.20,269(1951).
- 33) Amprino, R.: Observations on the Fixation in vitro of Uranium to Sections of Bone.Experientia 9,291(1953).
- 34) Andersch, M. u.M.Fay: The Biochemistry of Strontium. Proc.Am.Soc.Biol.Chem.33,3(1939).
- 35) Anderson, A.B.: The Lead Content of Urinary and Biliary Calculi and Gall-bladder Bile. Biochem.Journ.39,58 (1945).
- 36) Anderson, N.S.E.: Experimental and Clinical Investigations into the Effect of Parenterally administered Iron. Act.med.Scand.Suppl.241(1950).
- 37) Andik, I. a.all.: The Thyroxine-Sensitivity of Normal and Thyroidectomized Rats. Experientia 5,211(1949).

- 38) Anselmino, K. J. u. F. Hoffmann: Icterus neonatorum und Eisenstoffwechsel. Zbl. Gyn. 69, 529 (1947).
- 39) Anton, A.: Die Beziehungen der Blutmauserung zum Serum-eisengehalt und zur Morphologie der Erythrocyten. Dissertation Jena 1939.
- 40) Armentano, L.: Wirkung verschiedener Ionen auf die katalytische Oxydation der Ascorbinsäure. Biochem. Zschr. 307, 270 (1938).
- 41) Astwood, E. B. a. all.: L-5-Vinyl-2-Thiooxazolidone, an Anti-thyroid Compound. Journ. Biol. Chem. 181, 121 (1949).
- 42) Aurand, K. u. A. Schraub: Biophysikalischer Beitrag zur Radon-Therapie. In: Fellingner-Vetter: Radioaktive Isotope. Sonderbände z. Strahlentherapie 33 (1955) p. 60.
- 43) Austoni, M. E. u. D. M. Greenberg: Studies in Iron Metabolism with the Aid of Artificial Radioactive Isotope. Proc. Am. Soc. Biol. Chem. 34, 4 (1940).
- 44) Axelrod, A. E. a. all.: Studies on the Succinoxidase System of Rat Liver. Journ. Biol. Chem. 145, 297 (1942).
- 45) Bach, S. J.: Rolle des Arginins und der Arginase bei der Krebsentstehung. Angew. Chem. 66, 612 (1954).
- 46) Balfour, W. M. a. all.: Radioactive Iron Absorption in clinical Conditions. Journ. exp. Med. 76, 15 (1942).
- 47) Ball, E. G. u. O. Cooper: The Activity of Succinate Oxidase in Relation to Phosphate. Journ. Biol. Chem. 180, 113 (1949).
- 48) Ball, E. G. a. all.: The Reactions of Cytochrom Oxidase with Carbon Monoxide. Journ. Biol. Chem. 193, 635 (1951).
- 49) Bamann, E.: Über phosphatatische Wirkungen von Hydrogelen. Angew. Chem. 52, 186 (1939).
- 50) Bamann, E.: Über die Aktivierung von Phosphatasen durch das Manganion. Natwiss. 28, 142 (1940).
- 51) Bamann, E. u. E. Heumüller: Über die Aktivierung von Phosphatasen durch verschiedene Metallionen. Natwiss. 28, 535 (1940).
- 52) Bamann, E. u. K. Myrbäck: Die Methoden der Fermentforschung. Leipzig 1941.
- 53) Bamann, E. u. O. Schimke: Über die Mangan- und Cobaltaktivierung der Dipeptidasen. Biochem. Zschr. 308, 130 (1941).
- 54) Bamann, E. u. O. Schimke: D-Peptidspaltung durch Enzympräparate. Natwiss. 29, 365 (1941).

- 55) Bamann, E. u. O. Schimke: D-Peptidase im menschlichen Organismus. *Biochem. Zschr.* 310, 131 (1941).
- 56) Bamann, E. u. Mitarb.: Verhalten von Cer, Lanthan, Eisen und Aluminium als Phosphatasemodelle. *Biochem. Zschr.* 325, 413 (1954).
- 57) Bamann, E. u. Mitarb.: Über die biologischen Wirkungen der Salze seltener Erdmetalle bei intravenöser Zufuhr. *Klin. Wschr.* 32, 588 (1954).
- 58) Banga, I. u. Mitarb.: Über die dehydrierende Autoxydation und die biologischen Oxydationen. *Zschr. f. physiol. Chem.* 254, 147 (1938).
- 59) Banks, T. E. a. all.: The Fate of Some Intravenously Injected Zinc Compounds. *Biochem. Journ.* 47, 466 (1950).
- 60) Bansi, H. W.: Jodstoffwechsel, Schilddrüse und Hypophysenvorderlappen. *Klin. Wschr.* 29, 33 (1951).
- 61) Bansi, H. W.: Jod. In: Schwiegk: Künstliche radioaktive Isotope. Berlin 1953. p. 391.
- 62) Bansi, H. W. u. Mitarb.: Zur klinischen Chemie der Hypothyreosen. *Klin. Wschr.* 34, 39 (1956).
- 63) Bargmann, W.: Das Zwischenhirnhypophysensystem. Berlin 1954.
- 64) Barkan, G.: Pseudohämoglobine. *Angew. Chem.* 51, 741 (1938).
- 65) Barkan, G. u. B. S. Walker: The Red Blood as a Source of the Iron and Bilirubin of the Blood Plasma. *Journ. Biol. Chem.* 131, 447 (1939).
- 66) Barker, S. B.: Determination of Protein-Bound Iodine. *Journ. Biol. Chem.* 173, 715 (1948).
- 67) Barnard, R. D.: Iron Concentrations in Cholinesterase Preparations. *Science* 55, 104, 331 (1946).
- 68) Barron, E. S. G.: Mechanisms of Carbohydrate metabolism. *Adv. Enzymol.* 3, 149 (1943).
- 69) Bastedo, W. A.: Pharmacology, Therapeutics and Prescription Writing. Philadelphia 1948.
- 70) Bauer, K. H.: Das Krebsproblem. Berlin 1949.
- 71) Baumann, C. A. u. Th. Moore: Thyroxine and Hypervitaminosis A. *Biochem. Journ.* 33, 1639 (1939).
- 72) Baumann, E. J. u. N. Metzger: The Iodine of Pituitary and Other Tissues. *Proc. Am. Soc. Biol. Chem.* 32, 6 (1938).
- 73) Baumann, E. J. u. N. Metzger: Iodine in Pituitary and some other Tissues. *Journ. Biol. Chem.* 127, 111 (1939).

- 74) Baume, L.J.: Gegenwärtiger Stand der Fluorforschung in den Vereinigten Staaten. Dtsch. Zahnärztl. Zschr. 10, 278 (1955).
- 75) Baumgärtel, T. u. D. Zahn: Über den Einfluß der Darmflora auf das Vitamin B₁₂. Klin. Wschr. 31, 619 (1953).
- 76) Beaven, G.H. a. all.: The Haemoglobin of the Human Foetus and Infant. Biochem. Journ. 49, 374 (1951).
- 77) Becher, E. u. Mitarb.: Lehrbuch der speziellen Pathologischen Physiologie. Jena 1944.
- 78) Beck, G.: Über den Eisengehalt im Liquor cerebrospinalis. Dissertation Jena 1939.
- 79) Becker, G.: Über die Einwirkung des innerlich verabreichten Fluor auf die Keimbessiedlung der Mundhöhle. Dissertation Mainz 1951.
- 80) Becker, V.: Geweblich gebundener Sauerstoffmangel. Klin. Wschr. 32, 577 (1954).
- 81) Beerstecher, E. u. S. Altgelt: Apoerythrin in Saliva. Journ. Biol. Chem. 189, 31 (1951).
- 82) Begemann, H.: Das Wesen der perniziösen Anämie. Klin. Wschr. 27, 217 (1949).
- 83) Begemann, H. u. Mitarb.: Der Einfluß der Folsäure auf die Eisenresorption. Klin. Wschr. 31, 881 (1953).
- 84) Behrens, C.F. a. all.: Atomic Medicine. New York 1949.
- 85) Behrens, M. u. M. Taubert: Über die Beziehungen zwischen Hämosiderin und Ferritin. Zschr. f. physiol. Chem. 289, 116 (1952).
- 86) Beichler, A.: Quantitative chemische Untersuchungen über den Kupfergehalt der menschlichen Haut. Dissertation Köln 1951.
- 87) Bennett, M.A. a. all.: The Effect of Vitamin B₁₂ on Rat Growth and Fat Infiltration of the Liver. Journ. Biol. Chem. 193, 285 (1951).
- 88) Bentley, O.G. a. all.: A Microbiological Method for the Determination of Manganese. Journ. Biol. Chem. 170, 343 (1947).
- 89) Berde, B.: Wärmeregulation und endokrines System. Zschr. Vit. Horm. Fermentforschg. 4, 338 (1951).
- 90) Berfenstam, R.: The Determination of the Zinc Content of the Blood of Infants and Adults. Upsala Läkareförs. Förhandlingar 54, 349 (1949).

- 91) Bergeim, O. u. E. R. Kirch: Reduction of Iron in the Human Stomach. Journ.Biol.Chem.177,591(1949).
- 92) Berger, J. u. M. J. Johnson: Metal Aktivation of Peptidases. Journ.Biol.Chem.130,641(1939).
- 93) Berger, J. u. M. J. Johnson: The Occurrence of Leucylpeptidase. Journ.Biol.Chem.133,157(1940).
- 94) Berger, J. u. M. J. Johnson: The Activation of Dipeptidases. Journ.Biol.Chem.133,639(1940).
- 95) Bergner, E.: Über den Einfluß von Thoriumdioxid auf das Blut. Dissertation Hamburg 1938.
- 96) Berlin, N. I.: The Distribution of Cobalt in Polycythemic Rats. Journ.Biol.Chem.187,41(1950).
- 97) Berlin, N. I. a. all.: Iron Metabolism in the Cobalt-Polycythemic Rat. Journ.Biol.Chem.188,445(1951).
- 98) Bernhauer, K.: Spurenelemente als Wachstumsfaktoren und Wirkstoffe. Erg.Enzymforschg.Bd.XI.(1950). p.155.
- 99) Bernhauer, K. u. W. Friedrich: Über die Vitamine der B₁₂-Gruppe. Angew.Chem.66,776(1954).
- 100) Bernheim, F. u. M. L. C. Bernheim: The action of Vanadium on the Oxidation of Phospholipoids by certain tissues. Journ.Biol.Chem.127,353(1939).
- 101) Bernheim, F. u. M. L. C. Bernheim: The effect of Titanium on the Oxidation of Sulphydrilgroups by various tissues. Journ.Biol.Chem.127,695(1939).
- 102) Bernheim, F. u. M. L. C. Bernheim: Note on the action of Manganese and some other Metals on the Oxidation of certain Substances by liver. Journ.Biol.Chem.128,79(1939).
- 103) Bersin, T.: Kurzes Lehrbuch der Enzymologie. Leipzig 1938.
- 104) Bersin, T.: Die Bedeutung der Austauschadsorptionen für das biochemische Geschehen. Natwiss.33,108(1946).
- 105) Bersin, T.: Komplexverbindungen in der Physiologischen Chemie. Angew.Chem.62,247(1950).
- 106) Bertha, H.: Mikrochemische Untersuchungen über die topische Verteilung von Spurenelementen im Gehirn. Angew.Chem.62,576(1950).
- 107) Bertrand, G.: Sur l'importance physiologique du Manganèse et d'autres elements contenus dans les organismes à l'état de traces. Erg.Vit.Horm.Forschg.2,192(1939).

- 108) Betke, K.: Die peroxydatische Aktivität des roten Blutfarbstoffes. *Biochem. Zschr.* 321, 271 (1951).
- 109) Betke, K.: Anomale menschliche Hämoglobine. *Klin. Wschr.* 34, 113 (1956).
- 110) Beyers, M.R. u.S.E.Gitlow: Metabolism of Iron in Hemochromatosis. *Amer. Jour. Clin. Path.* 21, 349 (1951).
- 111) Bickenbach, W.: Physiologie der Placenta. In: Seitz-Anreich, Biologie und Pathologie des Weibes. Bd. 7, 219 (1952).
- 112) Bielig, H.J.: Koordinationsverbindungen des Eisens mit Aminosäuren und Peptiden. *Angew. Chem.* 67, 527 (1955).
- 113) Bielig, H.J. u.E.Bayer: Synthetisches Ferritin, ein Eisen-III-komplex des Apoferritins. *Natwiss.* 42, 125 (1955).
- 114) Bielig, H.J. u.E.Bayer: Eisenaustausch zwischen Proteinen. *Natwiss.* 42, 466 (1955).
- 115) Bienowsky, P.: Die Quecksilbervergiftung und ihr Ausgang. Dissertation. Münster 1940.
- 116) Billion, H.: Zum heutigen Stand des Radiojod-Testverfahrens. In: Fellingner-Vetter, Radioaktive Isotope. Sonderbände zur Strahlentherapie 33 (1955). p. 104.
- 117) Bingenberg de Jong, H.G. u.P.H.Teunissen: Negative, nicht amphotere Biokolloide als hochmolekulare Elektrolyte. *Kolloid Beihefte* 47, 254; ebd. 48, 33 (1937, 1938).
- 118) Bingold, K. u.W.Stich: Fortschritte auf dem Gebiet des Blutfarbstoffes. *Erg. inn. Med. NF.* 5, 707 (1954).
- 119) Binkley, F. u.C.K.Olson: Phosphatase of Brain Tissue. *Jour. Biol. Chem.* 186, 725 (1950).
- 120) Biörck, G.: On Myoglobin and its Occurrence in man. *Act. med. Scand. Suppl.* 226 (1949).
- 121) Bird, O.D. u.B.Hoevet: The Vitamin B₁₂ Binding Power of Proteins. *Jour. Biol. Chem.* 190, 181 (1951).
- 122) Bitzer, E.: Über Bestimmungen des Eisens in Eisenstandartlösungen und im Serum. Dissertation München 1941.
- 123) Black, D.A.K. u.J.F.Powell: Absorption of Haemoglobin Iron. *Biochem. Journ.* 36, 110 (1942).
- 124) Bodansky, M. u.O.Bodansky: *Biochemistry of Disease.* New York 1942.
- 125) Bodansky, O.: Influence of Magnesium and Cobalt on the Inhibition of Phosphatases. *Jour. Biol. Chem.* 179, 81 (1949).

- 126) Bodnar, J. u. Mitarb.: Über den natürlichen Quecksilbergehalt des menschlichen Organismus. Biochem.Zschr.302, 384(1939).
- 127) Bodnar, J. u.T.Török: Photometrische Bestimmung der Kiesel säure in organischen Substanzen.Zschr.physiol. Chem.261,257(1939).
- 128) Boehm, G. u. Mitarb.: Die Wertigkeit des Cobalt im Vitamin B₁₂. Natwiss.41,187(1954).
- 129) Boehm, G. u. Mitarb.: Röntgenspektroskopische Bestimmung der Wertigkeit des Kobalts im Vitamin B₁₂. Zschr.Nat.forschg.9b,509(1954).
- 130) Böhme, D.: Über wiederholte Thalliumvergiftungen. Dissertation Leipzig 1941.
- 131) Bomskov, C. u.K.N.v.Kaulla: Beitrag zur Frage nach der Wirkungsweise des Vitamin E. Klin.Wschr.20,334(1941).
- 132) Bonner, W.D.jun.: Activation of the Succinic Dehydrogenase-Cytochrome System. Biochem.Jour.56,274(1954).
- 133) Borghard, A.: Experimentelle Untersuchungen über den Kiesel säurestoffwechsel beim Menschen und beim Kaninchen. Dissertation Köln 1950.
- 134) Born, H.J. u.H.Timoféef-Ressowsky: Versuche mit radioaktivem Arsen an Mäusen. Natwiss.29,182(1941).
- 135) Born, H.J. u. Mitarb.: Versuche über die Verteilung des Mangan im tierischen Organismus.Natwiss.31,246(1941).
- 136) Bowen, W.J.: Notes on Myoglobin Preparation and Iron Content. Jour.Biol.Chem.175,747(1948).
- 137) Bowness, J.M. a.all.: Distribution of Copper and Zinc in Mammalian Eyes. Biochem.Jour.51.521(1952).
- 138) Bowness, J.M. u.R.A.Morton: The Association of Zinc and other Metals with Melanin and a Melanin-Protein-Complex. Biochem.Jour.53,620(1953).
- 139) Boyd, E.M. u.E.L.Clarke: The Fractionation of Cattle Blood Iodine with Alcohol.Jour.Biol.Chem.142,619(1942).
- 140) Boyden, R. u.V.R.Potter: On the Form of Copper in Blood Plasma. Jour.Biol.Chem.122,285(1938).
- 141) Boyer, P.D.: Studies on Manganese Deficiency in the Rat. Jour.Biol.Chem.143,417(1942).

- 142) Brand, E. u. B. Kassell: The Photometric Determination of Tryptophane, Tyrosine, Diiodotyrosine and Thyroxine. Jour. Biol. Chem. 131, 489 (1939).
- 143) Braun, H.: Experimentelle Untersuchungen über die physiologischen Schwankungen des Serumkupferspiegels und den Kupfergehalt des Harns. Dissertation Jena 1940.
- 144) Braun, L. u. L. Scheffer: Über mikrophotometrische Bestimmung des Kupfers. Biochem. Zschr. 304, 397 (1940).
- 145) Braun, R.: Besteht ein Unterschied bezüglich der Einwirkung von amorpher und kristalliner Kieselsäure als Ursache der Lungenfibrose bzw. Silikose? Dissertation Tübingen 1950.
- 146) Braunsteiner, H. u. Mitarb.: Ferritin, Transferrin und Serumeisen. Klin. Wschr. 30, 394 (1952).
- 147) Brendstrup, P.: Serum Copper, Serum Iron and Total Iron-Binding Capacity of Serum. Act. med. Scand. 145, 315; 146, 107; 146, 114; 146, 384 (1953).
- 148) Brenner, W.: Serumeisen und Serumkupfer beim gesunden und kranken Kinde. Med. Mschr. 2, 232 (1948).
- 149) Brenner, W.: Die Bedeutung des Kupfers in Biologie und Pathologie. Med. Mschr. 7, 343; 7, 409 (1953).
- 150) Brenner, W.: Die Bedeutung des Kupfers in Biologie und Pathologie. Erg. inn. Med. NF. 4, 806 (1953).
- 151) Breuer, R. u. W. E. Militzer: A micromethod for the Determination of Iron in Blood. Jour. Biol. Chem. 126, 561 (1938).
- 152) Brink, C. a. all.: XRay Crystallographic Evidence on the Structure of Vitamine B₁₂. Nature 174, 1168 (1954).
- 153) Brødner-Mortensen, K.: Iron Content of Serum. Act. med. Scand. 112, 277 (1942); 113, 43; 113, 345; 113, 362 (1943).
- 154) Brown, F. B. a. all.: The Vitamin B₁₂ Group. Biochem. Jour. 59, 82 (1955).
- 155) Bruck, G. vom: Über den extrinsic- und intrinsic factor. Mat. Med. Nordmark, Wiss. Beibl. 12 (1955).
- 156) Brückel, K. W. u. H. Pietzonka: Über den Fett- und Eisengehalt der Leber. Klin. Wschr. 34, 102 (1956).
- 157) Brückmann, G. u. S. G. Zondek: Iron, Copper and Manganese in Human Organs at Various Ages. Biochem. Jour. 33, 1845 (1939).

- 158) Brugsch, J.: Hämoglobin, der rote Blutfarbstoff.
Leipzig 1950.
- 158a) Brummer, P.: The Significance of Achlorhydria for the
Etiology of Iron-Deficiency Anemia. Act.med.Scand.
138,43(1950).
- 159) Brun, G.C.: Die Fluorausscheidung im Harn. Act.med.
Scand.106,261(1941).
- 160) Buchholz, W.: Über pharmakologische Wirkungen seltener
Erden. Dissertation Hamburg 1938.
- 161) Bücher, T.: Systeme des Energietransportes in der leben-
digen Substanz. Angew.Chem.62,256(1950).
- 162) Büchmann, P.: Die Bewegungen des Serumeisens bei
Myeloblastenleukämien. Klin.Wschr.18,281(1939).
- 163) Büchmann, P. u.E.Heyl: Die Bewegung des Serumeisens bei
der Grippe. Klin.Wschr.18,990(1939).
- 164) Büchmann, P.: Die Bedeutung der Serumeisenbestimmung für
die Klinik. Erg.inn.Med.60,446(1941).
- 165) Büchmann, P. u.G.Schenz: Die essentielle Eisenmangelanä-
mie. Studienreihe Boehringer. 1952.
- 166) Bühner, A.: Zur Pharmakologie des Rubidiums.
Dissertation Erlangen 1951.
- 167) Bulka, G.: Über die Bäckerkaries. Dissertation Erlangen
1952.
- 168) Bunnemann, G.: Thalliumvergiftung. Dissertation Göttin-
gen 1938.
- 169) Burch, H.B. a.all.: The Determination of Iron in Small
Volumes of Blood Serum. Jour.Biol.Chem.174,791(1948).
- 170) Butenandt, A.: Neuere Beiträge der biologischen Chemie
zum Krebsproblem. Angew.Chem.53,345(1940).
- 171) Butler, J.A.V. a.all.: Some Properties of the Insulin
Core. Biochem.Jour.46,74(1950).
- 172) Cannon, I.R. a.all.: A Crystalline Nucleotide-free De-
gradation Product of Vitamin B₁₂. Nature 174,1167
(1954).
- 173) Caputto, R.: The enzymatic Synthesis of Adenylic Acid.
Jour.Biol.Chem.189,801(1951).
- 174) Caritta, J. a.all.: The Distribution and Excretion of
Plutonium. Jour.Biol.Chem.171,273(1947).

- 175) Carr, E.A. jun. u. D.S. Riggs: Protein Bound Iodine in Extra-thyroidal Tissues. *Biochem. Jour.* 54, 217 (1953).
- 176) Cartwright, G.E. u. M.M. Wintrobe: Studies on Free Erythrocyte Protoporphyrin, Plasma Copper and Plasma Iron. *Jour. Biol. Chem.* 172, 557 (1948); 176, 571 (1948).
- 177) Cauer, H.: Beeinflussung des mitteleuropäischen Jodmilieus durch die bretonische Jodindustrie. *Biochem. Zschr.* 299, 69 (1938).
- 178) Cauer, H.: Schwankungen der Jodmenge der Luft in Mitteleuropa, deren Ursache und Bedeutung. *Angew. Chem.* 52, 625 (1939).
- 179) Chargaff, E. a. all.: Study of Some Constituents of Vitamin B₁₂. *Experientia* 6, 229 (1950).
- 180) Clark, A.M. u. D.D. Perrin: A Re-investigation of the Question of Activators of Carbonic Anhydrase. *Biochem. Jour.* 48, 495 (1951).
- 181) Claußnitzer, C.: Über den Einfluß des Kalkgehalts der Nahrung auf die Ausscheidung subkutan injizierten Strontiums. Dissertation Leipzig 1942.
- 182) Cloetens, R.: Aktivierung und Hemmung der alkalischen Phosphatasen. *Natwiss.* 27, 806 (1939).
- 183) Cloetens, R.: Zur Konstitution der alkalischen Phosphatasen. *Natwiss.* 28, 252 (1940).
- 184) Cloetens, R.: Reversible Abspaltung des 2. Metalls der alkalischen Phosphatase II. *Biochem. Zschr.* 308, 37 (1941).
- 185) Cloetens, R.: Eigenschaften der alkalischen Phosphatase II mit verschiedenen M₂. *Biochem. Zschr.* 310, 42 (1941).
- 186) Coenen, H.: Schädigungen durch Blei. Dissertation Bonn 1939.
- 187) Colombo, G.: Sammelreferat (zum Fluor-Caries-Problem) aus dem italienischen Schrifttum. *Dtsch. Zahnärztl. Zschr.* 9, 165 (1954).
- 188) Comar, C.L. u. G.K. Davis: Cobalt Metabolism Studies. *Jour. Biol. Chem.* 170, 379 (1947).
- 189) Comar, C.L. a. all.: The Fate of Radioactive Copper Administered to the Bovine. *Jour. Biol. Chem.* 174, 905 (1948).
- 190) Comar, C.L. a. all.: Molybdenum Metabolism and Interrelationships with Copper and Phosphorus. *Jour. Biol. Chem.* 180, 913 (1949).

- 191) Cooperstein, S.J. a.all.: Determination of Succinic Dehydrogenase. Jour.Biol.Chem.186,129(1950).
- 192) Copp, D.H. u.D.M.Greenberg: A Tracer Study of Iron Metabolism with Radioaktive Iron. Jour.Biol.Chem.164,377; 164,389(1946).
- 193) Cori, G.T. a.all.: The Activity of the Phosphorylating Enzyme in Muscle Extract. Jour.Biol.Chem.127,771(1939).
- 194) Corner, H.H. u.A.M.Smith: The influence of Cobalt on pine disease in sheep. Biochem.Jour.32,1800(1938).
- 195) Cortis-Jones, B. u.R.Lemberg: Der chemische Mechanismus des Hämoglobinabbaus. Angew.Chem.51,741(1938).
- 196) Crandall, D.I.: Homogentisic Acid Oxidase. Jour.Biol.Chem.212,565(1955).
- 197) Cremer, H.D.: Haut, Bindegewebe, Haare, Gelenke, Knochen und Zähne. In:Lehnartz:Physiological and pathological Chemistry, including Nutrition.(Fiat Review) Wiesbaden 1948. p.167.
- 198) Cremer, H.D. u.J.Führ: Untersuchung der Organe. In:Hoppe-Seyler/Thierfelder:Handbuch der Physiologisch- und Pathologisch-chemischen Analyse. Berlin 1953. Bd.5, S.447.
- 199) Cremer, H.D. u.W.Herr: Calcium und Strontium. In:Schwiegl u. Mitarb.: Künstliche radioaktive Isotope. Berlin 1953, p.370.
- 200) Cremer, H.D. u. Mitarb.: Der Mineralgehalt der Zähne bei Carieskost. Biochem.Zschr.324,83(1953).
- 201) Crowley, J.F. a.all.: The Metabolism of Carrier-Free Radioberyllium in the Rat. Jour.Biol.Chem.177,975 (1949).
- 202) Cruickshank, D.B.: The Frequency Distribution of the Zinc Concentrations in the Dental Tissues of the Normal Population. Biochem.Jour.44,299(1949).
- 203) Danckwortt, P.W.: Erhöhter Kupfergehalt in der Leber neugeborener Tiere. Arch.Hyg.Bakt.126,133(1941).
- 204) Danckwortt, P.W.: Nachweis von Fluorvergiftungen durch Bestimmung des Fluorgehaltes der Zähne und Knochen. Zschr.physiol.Chem.268,187(1941).

- 205) Dannenberg, H. u. M. Kiese: Die prosthetische Gruppe des Sauerstoff übertragenden Ferments. (Cytochromoxydase). Biochem. Zschr. 322, 395 (1952).
- 206) Darby, W. J.: Iron and Copper. Jour. Am. med. Ass. 142, 1288 (1950).
- 207) Dawson, C. R. u. M. F. Mallethe: The Copper Proteins. Adv. Protein Chem. 2, 179 (1945).
- 208) DeCourcy, J. L. u. C. B. DeCourcy: Pathology and Surgery of Thyroid Disease. Springfield, Ill. 1949.
- 209) Decker, G.: Ablagerungen im Hartgewebe nach Verfütterung von Natriumsilikofluorid. Dissertation Jena 1939.
- 210) DeMeio, R. H. u. F. C. Henriques: Tellurium. Jour. Biol. Chem. 169, 609 (1947).
- 211) Dickman, S. R. u. A. A. Cloutier: Factors affecting the Activity of Aconitase. Jour. Biol. Chem. 188, 379 (1951).
- 212) Diebold, W. u. P. Moser: Die Behandlung der postinfektiösen Anämie. Med. Klinik 45, 1621 (1950).
- 213) Diemair, W. u. K. Zerban: Beitrag zur Kenntnis der Ascorbinsäureoxydase. Biochem. Zschr. 316, 189 (1944).
- 214) Diemair, W.: Untersuchung der Milch. In: Hoppe-Seyler/Thierfelder: Handbuch der Physiologisch- und Pathologisch-chemischen Analyse. Berlin 1953. Bd. 5, p. 666.
- 215) Diesch, B.: Fluorversuche in der amerikanischen Zahnheilkunde. Dtsch. Zahnärztl. Zschr. 4, 87 (1949).
- 216) Dietel, F. G.: Die Kupferbehandlung fieberhafter Aborte. Zbl. Gyn. 63, 2528 (1939).
- 217) Dietrich, A.: Wesen und Ursache der Krebskrankheit. Angew. Chem. 53, 337 (1940).
- 218) Dietrich, K. F.: Die Bedeutung des Kupfers bei Anaemie. Dissertation München 1947.
- 219) Diez, W.: Über spektrographische Untersuchungen der Haut und des Knochens des Menschen. Dissertation Jena 1939.
- 220) Dingle, H. u. J. H. Sheldon: A spectrographic examination of the mineral content of human and other milk. Biochem. Jour. 32, 1078 (1938).
- 221) Dirnagel, K. u. H. R. Presch: Untersuchungen über die Jodresorption im Bade. Klin. Wschr. 31, 525 (1953).

- 222) Dirscherl, W.: Die Bedeutung der Fermente für den Aufbau in der Natur. Antrittsvorlesungen der Universität Bonn, H.1 (1941).
- 223) Dittmar, C.: Untersuchung von Tumoren. In: Hoppe-Seyler/Thierfelder: Handbuch der Physiologisch- und Pathologisch-chemischen Analyse. Berlin 1953. Bd. 5, p. 683.
- 224) Doering, H.: Zur Frage des organisch gebundenen Broms im Blut. Biochem. Zschr. 296, 53 (1938).
- 225) Dost, F. H.: Der Blutspiegel. Leipzig 1953.
- 226) Dougherty, J. a. all.: Steady Static of the Thyreoidal Iodine. Endocrinology, 48, 700 (1951).
- 227) Dounce, A. L. u. G. T. Beyer: The Arginase Activity of Isolated Cell Nuclei. Jour. Biol. Chem. 174, 859 (1948).
- 228) Drescher, H. u. W. Künzer: Der Blutfarbstoff der menschlichen Feten. Klin. Wschr. 32, 92 (1954).
- 229) Dreyfus, J. C. u. G. Schapira: Fer et atrophie musculaire. Compt. rend. Soc. Biol. Paris, 141, 157 (1947).
- 230) Dufait, R. u. L. Massart: Über die Katalyse der Phosphat-übertragung durch Metallionen. Natwiss. 29, 651 (1941).
- 231) Duffendack, O. S. a. all.: A Method for the quantitative spectrochemical Analysis of very small amounts of biological materials for Na, K, Ca, Mg, and Pb. Jour. Biol. Chem. 126, 1 (1938).
- 232) Dyckerhoff, H. u. O. Grünwald: Über den Reaktionsmechanismus der Hemmung der Blutgerinnung durch einige seltene Erden und durch Heparin. Biochem. Zschr. 315, 124 (1943).
- 233) Dyckerhoff, H. u. I. Torres: Über den Reaktionsmechanismus der Hemmung der Blutgerinnung durch einige seltene Erden und durch Heparin. Biochem. Zschr. 316, 31 (1944).
- 234) Eadie, G. S. u. F. Bernheim: Studies on the Stability of the Choline Oxidase. Jour. Biol. Chem. 185, 731 (1950).
- 235) Easlick, K. A.: Dental Caries. St. Louis, 1948.
- 236) Eckerström, S.: Recherches sur le fer du serum chez les viellards. Act. med. Scand. 118, 69 (1944).
- 237) Edam, K.: Einfluß des Mangans auf Entwicklung und Funktion des Genitale. Die Medizinische, Jg. 1954, p. 392.

- 238) Edlbacher, S. u. H. Bauer: Mitteilung zur Kenntnis der Natur der Hefe- und Leberarginase. *Zschr.physiol.Chem.* 254, 275 (1938).
- 239) Edlbacher, S. u. H. Bauer: Zur Kenntnis der Natur der Hefe- und Leberarginase. *Natwiss.* 26, 268 (1938).
- 240) Edlbacher, S. u. Mitarb.: Weitere Charakterisierung von Arginase und Histidase. *Zschr.physiol.Chem.* 259, 171 (1939).
- 241) Edlbacher, S.: *Lehrbuch der physiologischen Chemie.* Berlin 1946.
- 242) Eden, A.: Blood Copper of Ewes during Pregnancy. *Biochem.Jour.* 35, 813 (1941).
- 243) Effkemann, G. u. H. Röttger: Über den Kupferhaushalt während der Schwangerschaft. *Klin.Wschr.* 28, 216 (1950).
- 244) Eggers-Lura, H.: Sammelreferate (zum Fluor-Caries-Problem) aus der skandinavischen Literatur. *Dtsch.Zahn-ärztl.Zschr.* 7, 885 (1952); 8, 344 (1953).
- 245) Eggert-Schabbel, E.: *Die Drüsen mit innerer Sekretion.* Jena 1944.
- 246) Eggleton, W. G. E.: The Zinc Content of epidermal Structures in Beriberi. *Biochem.Jour.* 33, 403 (1939).
- 247) Eggleton, W. G. E.: The Zinc and Copper Contents of the Organs and Tissues of Chinese Subjects. *Biochem.Jour.* 34, 991 (1940).
- 248) Eichhoff, W.: *Schilddrüse und Basedow.* Stuttgart 1949.
- 249) Eichholtz, F.: *Lehrbuch der Pharmakologie.* Leipzig 1942.
- 250) Eichholtz, F. u. Mitarb.: *Pharmacology and Toxikology.* (Fiat Review) Wiesbaden 1948.
- 251) Eichler, O.: Kupfer in der Oberfläche der Herzmuskelfaser. *Natwiss.* 35, 192 (1948).
- 252) Eichler, O.: Über die Bedingungen der Jodidausscheidung. *Angew.Chem.* 66, 111 (1954).
- 253) Eisenbrand, J. u. M. Sienz: Über den Zinkgehalt von menschlichen Pankreasdrüsen. *Zschr.physiol.Chem.* 268, 1 (1941).
- 254) Eisenbrand, J. u. F. Wegel: Über die Verbindungen von Zink mit Glykokoll, Cystein, Cystin und Glutathion und über die Natur der Bindung zwischen Insulin und Zink. *Zschr.physiol.Chem.* 268, 26 (1941).

- 255) Ekkehorn, G.: The enigma of renal Iodine Excretion.
Act.med.Scand.126,117(1946).
- 256) Elliot, K.A.C.: Biological Oxidation-Reduction Catalyts.
In:Schwab:Handbuch der Katalyse. Wien 1941. Bd.3,
p.292.
- 257) Ender, F. u.H.Steeg: Polarographische Bestimmung von Cobalt und Vitamin B₁₂. Biochem.Zschr.321,426(1951).
- 258) Enders, C.: Isotope in der biochemischen Forschung.
Angew.Chem.53,28(1940).
- 259) Erdmann, K.F.: Über Zusammenhänge der Leukocyten, insbesondere der Monocyten, mit dem Kupfer- und Eisenspiegel des Blutplasmas. Dissertation Köln 1941.
- 260) Erdmann-Müller, G.J. u. Mitarb.: Untersuchungen über die Eisenausscheidung durch die Haut. Klin.Wschr.31,719 (1953).
- 261) Erdmann-Müller, G.J. u.H.Hornbostel: Über BAL-Behandlung und Kupferausscheidung bei Hepato-lenticulärem Syndrom. Klin.Wschr.31,1102(1953).
- 262) Essellier, A.F. u.P.Jeanneret: Wasser- und Elektrolyt-haushalt. In:Wissenschaftliche Tabellen 1955 (Documenta Geigy) Basel. p.281.
- 263) Euler, H.v.: Bedeutung der Wirkstoffe (Ergone), Enzyme und Hilfsstoffe im Zellenleben. Erg.Vit.Hormforsch.1, 159(1938).
- 264) Euler, H.v. u.B.Skarzynski: Biochemie der Tumoren. Stuttgart 1942.
- 265) Euler, H.v.: Beziehungen der Enzyme zu den übrigen Wirkstoffen. Erg.Enzymforsch.10,302(1949).
- 266) Fankuchen, I.: Ferritin. Jour.Biol.Chem.150,57(1943).
- 267) Fauth, H.E.: Vergiftungen durch Arsenik und organische Arsenverbindungen. Dissertation Erlangen 1953.
- 268) Fay, M. a.all.: The Biochemistry of Strontium. Jour.Biol.Chem.144,383(1942).
- 269) Feinstein, R.N. u.M.E.Volk: Phosphoprotein Phosphatase in Mammalian Tissue. Jour.Biol.Chem.177,339(1949).
- 270) Feldthusen, U. a.all.: Serum Iron and Operative Stress. Act.med.Scand.147,311(1953).

- 271) Feldthusen, U. u. N. A. Lassen: Serum Iron after Coronary Occlusion and Traumatic Injuries. Act.med.Scand.150, 53(1954).
- 272) Felix, K.: Leber und Niere. In: Lehnartz: Physiological and pathological Chemistry, including Nutrition. (Fiat Review) Wiesbaden 1948. p.127.
- 273) Felix, K.: Biochemie der Tumoren. Angew.Chem. 62, 293(1950).
- 274) Felix, K.: Physiologische Chemie. Heidelberg 1951.
- 275) Fellinger, K. u. Mitarb.: Lehrbuch der inneren Medizin. Wien 1951.
- 276) Fellinger, K. u. Mitarb.: Zur Kenntnis der patho-physiologischen Grundlagen der Diagnostik und Therapie der Schilddrüsenerkrankungen mit radioaktivem Jod. In: Fellinger-Vetter Radioaktive Isotope. Sonderbände zur Strahlentherapie 33(1955). p.81.
- 277) Ferguson, W. S. a. all.: Action of Molybdenum in Nutrition of Milking Cattle. Nature 141, 553(1938).
- 278) Fineberg, R. A. u. D. M. Greenberg: Ferritin Biosynthesis. Jour.Biol.Chem. 214, 97; 214, 107(1955).
- 279) Fink, E.: Histochemischer Nachweis von Arsen im Kieferknochen und Zahnhartgewebe bei experimenteller Arsenvergiftung. Dissertation Leipzig 1939.
- 280) Fischer, F. G.: Über die Bindung des Eisens in Eiweißstoffen. Biochem.Zschr. 299, 104(1938).
- 281) Fischer, H. u. H. Plieninger: Synthese des Biliverdins und -rubins. Natwiss. 30, 38(1942).
- 282) Flaschenträger, B.: Über die biologische Bedeutung der Mineralstoffe. Schweiz.med.Wschr. 71, 949(1941).
- 283) Fleck, S.: Grundlagen und Erfahrungen der Kariesbehandlung mit Fluoriden. Dissertation München 1950.
- 284) Flock, E. V. u. J. L. Bollmann: The Metabolism of Thyroxine and Triiodothyronine in the Eviscerated Rat. Jour. Biol.Chem. 214, 709(1955).
- 285) Földes, F. u. E. Strausz: Die Verlängerung der antidiuretischen Wirkung des HHL-Hormons durch Zusatz von Zinksalzen. Schweiz.med.Wschr. 72, 314(1942).

- 286) Folley, S.J. u. A.L. Greenbaum: Determination of the Arginase Activities of Homogenates of Liver and Mammary Gland. *Biochem. Jour.* 43, 537 (1948).
- 287) Follis, R.H.: The Pathology of Nutritional Disease. Springfield, Ill., 1948.
- 288) Ford, J.E. a. all.: The Biosynthesis of Vitamin B₁₂-Like Compounds. *Biochem. Jour.* 59, 86 (1955).
- 289) Fore, H. u. R.A. Morton: The Manganese in Bone. *Biochem. Jour.* 51, 598 (1952).
- 290) Fore, H. u. R.A. Morton: Manganese in Rabbit Tissues. *Biochem. Jour.* 51, 600 (1952).
- 291) Fore, H. u. R.A. Morton: Manganese in Eye Tissues. *Biochem. Jour.* 51, 603 (1952).
- 292) Formijne, P.: On the biological Activity of iodinated proteins and thyrea. *Act. med. Scand.* 130, 107 (1948).
- 293) Fräbendorf, E.J.: Ein Beitrag zur Kenntnis des Bromstoffwechsels. Dissertation Leipzig 1939.
- 294) Frandsen, S. u. J. Kringelbach: Investigations in the Behavior of the serum Iron in hyperchromic Sprue Anemia. *Act. med. Scand.* 125, 29 (1946).
- 295) Frandsen, S.: On the Metabolism of Iron in Hemochromatosis. *Act. med. Scand.* 128, 186 (1947).
- 296) Frank, H. u. G. Gerstel: Über den Kieselsäuregehalt des Blutes. *Zschr. physiol. Chem.* 253, 225 (1938).
- 297) Franke, W.: Neuere Erkenntnisse über den Mechanismus der Atmung und der Gärung. *Angew. Chem.* 53, 580 (1940).
- 298) Franklin, A.L. u. I.L. Chaikoff: The Effect of Sulfonamides on the Conversion in Vitro of Inorganic Iodide to Thyroxine and Diiodotyrosine by Thyroid Tissue. *Jour. Biol. Chem.* 152, 295 (1944).
- 299) Franklin, A.L. a. all.: The Influence of Goitrogenic Substances on the Conversion in Vitro of Inorganic Iodide to Thyroxine and Diiodotyrosine by Thyroid Tissue. *Jour. Biol. Chem.* 153, 151 (1944).
- 300) Franz, W. u. I. Pendl: Über den Einfluß der Bakterienbesiedlung des Magens auf die perorale Vitamin B₁₂-Resorption bei Perniciöser Anämie. *Klin. Wschr.* 32, 1092 (1954).

- 301) Freemann, H.: Clinical Endocrinology. In: Pincus/Thimann: The Hormones. New York, 1948. Vol. 2, p. 657.
- 302) Freytag, A.: Zur Problematik der Spurenelemente-Therapie. Die Medizinische, Jg. 1953, 321.
- 303) Frick, E. u. F. Lampl: Über die Entwicklung des Gehirns von Ratten bei Kupfermangel. Klin. Wschr. 31, 912 (1953).
- 304) Frieden, E. u. R. J. Winzler: The Thyroxine-Like Activity of Compounds, structurally related to Thyroxine. Jour Biol. Chem. 176, 155 (1948).
- 305) Friederich, A.: Histochemischer Nachweis und Lokalisation von Zink in Zähnen und Kieferknochen von Meerschweinchen bei experimenteller Zinkvergiftung. Dissertation Leipzig 1939.
- 306) Friedrich, W. u. K. Bernhauer: Über einen neuen Vitamin B₁₂-Faktor. Angew. Chem. 65, 627 (1953).
- 307) Friedrich, W. u. K. Bernhauer: Zur Konstitution des Vitamin B₁₂-Faktors III. Zschr. Natforsch. 9b, 685 (1954).
- 308) Friedrich, W. u. K. Bernhauer: Über das Verhalten der Vitamine der B₁₂-Gruppe gegenüber Phenolen. Zschr. Natforschung 9b, 755 (1954).
- 309) Friedrich, W. u. K. Bernhauer: Zur chromatographischen Trennung der Vitamine der B₁₂-Gruppe. Zschr. Natforsch. 10b, 6 (1955).
- 310) Friis, Th.: Protein-Bound Iodine in Serum in Thyreotoxicosis and Myxoedema. Act. med. Scand. 149, 463 (1954).
- 311) Frohn, H.: Zur Pharmakologie des Cers. Dissertation Hamburg 1951.
- 312) Frost, D. V. u. C. A. Elvehjem: The rôle of Iron, Copper and Cobalt in Hemoglobin Production in Dogs on a Milk diet. Proc. Am. Soc. Biol. Chem. 33, 31 (1939).
- 313) Fuchs, A.: Zur Behandlung der Anämien. Landarzt, 28, 388 (1952).
- 314) Fühner, H.: Medizinische Toxikologie. Leipzig 1943.
- 315) Gailey, F. B. u. M. J. Johnson: The Dipeptidases of Intestinal Mucosa. Jour. Biol. Chem. 141, 921 (1941).
- 316) Gates, E. M. u. G. H. Ellis: A microcolorimetric Method for the Determination of Manganese in Biological Materials. Jour. Biol. Chem. 168, 537 (1947).

- 317) Gaugler, H.: Über die Biologische Wirkung des Kupfers. Dissertation München 1948.
- 318) Gebauer, H.: Histologische Veränderungen in Milz und Leber von Albinoratten nach Vitamin B₁₂gaben und Kobaltfütterung. Natwiss. 40, 558 (1953).
- 319) Gebhardt, H.: Grundriß der Pharmakologie, Toxikologie und Arzneiverordnungslehre. München 1949.
- 320) Gemmil, C.L.: The Effect of Thyroxine on Ascorbic Acid Oxidation. Jour. Biol. Chem. 192, 749 (1951).
- 321) George, R. u. C.J. Stratmann: The Oxidation of Myoglobin to Metmyoglobin by Oxygen. Biochem. Jour. 57, 568 (1954).
- 322) Gerbaulet, K. u. W. Maurer: Papierelektrophoretische und papierchromatographische Untersuchungen der organischen Jod-verbindungen des Serums. In: Fellinger/Vetter: Radioaktive Isotope in Klinik und Forschung. Sonderbände z. Strahlentherapie 33 (1955), p. 116.
- 323) Gerbaulet, K. u. W. Pitting: Über das Jodkonzentrierungs- und -Sekretionsvermögen der Speicheldrüsen. Klin. Wschr. 34, 120 (1956).
- 324) Gibian, H.: Chemie und Biologie der Kohlensäureanhydratase. Angew. Chem. 66, 249 (1954).
- 325) Giese, W.: Silicium, Silicate, Silikose. Klin. Wschr. 19, 538 (1940).
- 326) Glass, G.B.J. a. all.: Relationship of Glandular Mucoprotein from Human Gastric Juice to Castle's Intrinsic factor. Science, NS. 115, 101 (1952).
- 327) Glass, G.B.J.: Hematopoietic Activity of glandular Mucoprotein from human gastric juice. Gastroenterology, 23, 219 (1953).
- 328) Gleason, G.I.: Some Notes on the Exchange of Iodine with Thyroxine Homologues. Jour. Biol. Chem. 213, 837 (1955).
- 329) Glees, M. u. Mitarb.: Kupferspeicherungsversuche unter Berücksichtigung des Auges. Klin. Wschr. 34, 90 (1956).
- 330) Glock, G.E. a. all.: The Retention and Elimination of Fluorine in Bones. Biochem. Jour. 35, 1235 (1941).
- 331) Göhle, S.: Zur Histologie der Zähne und Kieferknochen bei experimenteller Fluormatriumvergiftung. Dissertation Leipzig 1938.

- 332) Götte, H. u. Mitarb.: Studien mit radioaktivem Arsen an lebenden und toten Zähnen. Zschr.Natforschg.6b,274 (1951).
- 333) Götte, H. u. J.A.Hathemer: Radioaktivierungs-analytischer Nachweis von Arsen in Zähnen. Zschr.Natforschg.10b, 343(1955).
- 334) Götte, K.: Der Einfluß des Natriumthiosulfats auf die Arsenausscheidung. Dissertation Frankfurt/Main 1939.
- 335) Goldeck, H.: Vitamin B₁₂ und verwandte Faktoren. Fol. haematol.71,403(1952).
- 336) Goldeck, H. u. C.Weiss: Die B₁₂-Aktivität im Blutserum nach i.v. Belastung mit Vitamin B₁₂. Klin.Wschr.31, 860(1953).
- 337) Goldeck, H.: Initiale und protrahierte Resorptionsleistung oraler EisenII und EisenIII-Kombination. Med.Klinik. 49,1371(1954).
- 338) Goldeck, H. u. C.Weiss: Der orale B₁₂-Mucoprotein-Effekt. Ärztl.Wschr.9,925(1954).
- 339) Gordon, A.H. a.all.: Nature of the circulating Thyroid Hormone-Plasma Protein Complex. Nature, 169,19(1952).
- 340) Granick, S.: Ferritin. Jour.Biol.Chem.146,451(1942); 149,157(1943); 164,737(1946).
- 341) Granick, S. u. P.F.Hahn: Ferritin. Jour.Biol.Chem.155,661 (1944).
- 342) Granick, S. u. H.Gilder: Distribution, Structure and properties of the Tetrapyrroles. Adv.Enzymol.7,305(1947).
- 343) Granick, S.: Iron Metabolism and Hemachromatosis. Bull. New York Acad.Med.25,403(1949).
- 344) Grassmann, W. u. Mitarb.: Enzyme. In: Flaschenträger/Lehnartz: Physiologische Chemie, Berlin 1951, Vol.1, p.980.
- 345) Green, D.E.: Enzymes and trace substances. Adv.Enzymol. 1,163(1941).
- 346) Green, D.E.: Carboxylases of Animal Tissues. Jour.Biol. Chem.145,69(1942).
- 347) Greenberg, G.R. u. M.M.Wintrobe: A Labile Iron Pool. Jour.Biol.Chem.165,397(1946).
- 347a) Greep, R.O.: The Physiology and Chemistry of the Parathyroid Hormone. In: Pincus/Thimann: The Hormones. New York 1948. Vol.1, p.255.

- 348) Gregory, J.E.: Pathogenesis of Cancer. Pasadena 1954.
- 349) Greif, S.: Untersuchungen über die Messung des Erythrocyten-gesamt volumens bei Eisenmangelzuständen. Med. Klinik. 49, 1430 (1954).
- 350) Greve, H.C.: Die Zahnkaries. Stuttgart 1949.
- 351) Grier, R.S. a.all.: Observations on the Effects of Beryllium on Alkaline Phosphatase. Jour. Biol. Chem. 180, 289 (1949).
- 352) Gröper, I.: Untersuchungen über die Einwirkungen des Mittelgebirgsklimas auf die Jodausscheidung im Urin nach Belastung mit kleinsten Jodgaben. Dissertation Jena 1940.
- 353) Grollmann, A.: Essentials of Endocrinology. Philadelphia 1947.
- 354) Gross, E.: Das Carzinom vom Standpunkt des Gewerbetoxikologen. Angew. Chem. 53, 368 (1940).
- 355) Gross, J. u. C.P. Leblond: Distribution of a large Dose of Thyroxine. Jour. Biol. Chem. 171, 309 (1947).
- 356) Gross, J. u. C.P. Leblond: Metabolism of the Thyroid Hormone in the Rat. Jour. Biol. Chem. 184, 489 (1950).
- 357) Gross, J. u. R. Pitt-Rivers: The identification of 3:5:3'-L-Triiodothyronine in human Plasma. Lancet 262, 439 (1952).
- 358) Gross, J. u. R. Pitt-Rivers: Physiological activity of 3:5:3'-L-Thyronine. Lancet 262, 593 (1952).
- 359) Gross, J. a.all.: Effect of 3:5:3'-L-Thyronine in Myxoedema. Lancet 262, 1044 (1952).
- 360) Gross, J. u. R. Pitt-Rivers: 3:5:3 Triiodothyronine. Biochem. Jour. 53, 645; 53, 652 (1953).
- 361) Grossmann, L.I.: Lippincott's Handbook of dental Practice. Philadelphia 1948.
- 362) Grün, F. u. R. Menassé: Bestimmung der magnetischen Suszeptibilität von Vitamin B₁₂. Experientia 6, 263 (1950).
- 363) Grünert, H.: Histochemischer Nachweis und die Lokalisation von "normalem Blei" in bleibenden Zähnen und Kieferknochen von Rindern. Dissertation Leipzig 1938.
- 364) Gruner, E.: Spurenelemente und Lebensfunktion. Dtsch. Med. Wdsch. 3, 852 (1949).

- 365) Gubler, C.A. a.all.: The Effect of Pyridoxime Deficiency on the Absorption of Iron by the Rat. Jour.Biol.Chem. 178,989(1949).
- 366) Gubler, C.J. a.all.: The Anemia of Infection. Jour.Biol.Chem. 184,563; 184,575; 184,579(1950).
- 367) Gubler, C.J. a.all.: Studies on Copper Metabolism. Jour.Biol.Chem. 196,209(1952).
- 368) Guthmann, H. u. H. Hartmann: Arsen und Carcinom. Arch.Gyn. 169,579(1939).
- 369) Guthmann, H. u. K.H. Henrich: Über den Arsengehalt von Menstrualblut und Venenblut. Zbl.Gyn. 65,650(1941).
- 370) Guthmann, H. u. K.H. Henrich: Der Arsengehalt der Uterusschleimhaut und des Blutes. Arch.Gyn. 172,380(1942).
- 371) Haas, E.: Separation of Cytochromeoxidase into Two Components. Jour.Biol.Chem. 152,695(1944).
- 372) Hadjimarkos, D.M. a.all.: Selenium and dental Caries. Jour.Pediatrics, 40,451(1952).
- 373) Häupl, K.: Lehrbuch der Zahnheilkunde. München 1953.
- 374) Häußler, W.: Eine neue Mikromethode der Bleibestimmung in Gallensteinen. Dissertation Leipzig 1942.
- 375) Hagmüller, K. u. Mitarb.: Jodaufnahme in die Vorderkammer nach Besprühung der Hornhaut mit Jodquellwasser. Arch.Ophthalm. 154,110(1953).
- 376) Hahn, P.F. a.all.: Ferritin. Jour.Biol.Chem. 150,407(1943).
- 377) Hahn, P.F. a.all.: Radioactive Iron Absorption by Gastrointestinal tract. Jour.exp.Med. 78,169(1943).
- 378) Hahn, P.F.: The Use of radioactive Isotopes in the Study of Iron and Hemoglobin Metabolism. Adv.biol.med. Physics, 1,287(1948).
- 379) Hamilton, A. u. H.L. Hardy: Industrial Toxicology. New York 1949.
- 380) Hamm, R.: Bestimmung von Calcium, Magnesium, Zink und Eisen im tierischen Gewebe. Biochem.Zschr. 327,149(1955).
- 381) Hanson, T. u. E.L. Smith: Carnosinase: An Enzyme of Swine Kidney. Jour.Biol.Chem. 179,789(1949).
- 382) Happold, F.C. u. A. Struyvenberg: Activation of Tryptophanase Apo-enzyme by Potassium, Ammonium and Rubidium Ions. Biochem.Jour. 58,379(1954).

- 383) Harington, C.R. u. R.V. Pitt-Rivers: The Chemical Conversion of Di-iodotyrosine into Thyroxine. Biochem. Jour. 39, 157 (1945).
- 384) Harndt, E.: Fluor und Zähne. Ernährung, 4, 295 (1939).
- 385) Harndt, E.: Ergebnisse der Deutschen Kariesforschung während der Kriegsjahre 1939/44. Dtsch. Zahnärztl. Zschr. 2, 595 (1947).
- 386) Harris, P.L. u. R.E. Remington: The Effect of Vitamin A and Carotene on Goiter. Proc. Am. Soc. Biol. Chem. 33, 40 (1939).
- 387) Harrison, K.: Activation of Fumaric Hydrogenase by Ferrous Ions. Nature, 172, 509 (1953).
- 388) Harrow, B.: Textbook of Biochemistry. Philadelphia 1946.
- 389) Hartmann, F.: Bericht über die 56. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin 1950. Natwiss. 37, 395 (1950).
- 390) Hartmann, H. u. Mitarb.: Über den Fluorgehalt des menschlichen Blutes. Zschr. physiol. Chem. 265, 52 (1952).
- 391) Hartmann, N.: Über den Abbau von Diiodotyrosin im Gewebe. Zschr. physiol. Chem. 285, 1 (1950).
- 392) Hasselbeck, J.: Der Bromgehalt im Blut unserer großen Haussäugetiere. Dissertation Hannover 1938.
- 393) Hausmann, K.: Über die antiperniciös wirksame Substanz des Harns. Zschr. Vit. Horm. Fermentforschg. 3, 316 (1949).
- 394) Hausmann, K.: Über den Gehalt von Lebern Perniciosakranker an antiperniciös wirksamer Substanz. Zschr. Vit. Horm. Fermentforschg. 4, 162 (1951).
- 395) Hausmann, K.: über die therapeutische Bedeutung der verschiedenen Formen des Vitamin B₁₂. Klin. Wschr. 31, 1017 (1953).
- 396) Hausmann, K.: Die Bedeutung der Darmbakterien für die Vitamin B₁₂- und Folsäureversorgung des Menschen und der Tiere. Klin. Wschr. 33, 354 (1955).
- 397) Haven, F.L. u. C. Randall: The Urinary Excretion of Citrate in Uranium Poisoned Rats. Jour. Biol. Chem. 175, 737 (1948).
- 398) Hawk, P.B. a. all.: Practical Physiological Chemistry. Philadelphia 1947.
- 399) Hed, R.: Myoglobinuria in man. Act. med. Scand. Suppl. 303 (1955).

- 400) Hedinger, C.: Zur Pathologie der Hämochromatose.
Basel 1953.
- 401) Heilmeyer, L. u. G. Stüwe: Der Eisen-Kupferantagonismus im Blutplasma beim Infektgeschehen. Klin. Wschr. 17, 925 (1938).
- 402) Heilmeyer, L. u. H. Koch: Eisenstoffwechseluntersuchungen. Dtsch. Arch. klin. Med. 185, 89 (1939).
- 403) Heilmeyer, L.: Blutkrankheiten. In: Bergmann/Staehelin: Handbuch der inneren Medizin. Berlin 1942, Vol. 2.
- 404) Heilmeyer, L.: Die Eisentherapie und ihre Grundlagen. Leipzig 1944.
- 405) Heilmeyer, L.: Zur Chemotherapie neoplastischer Erkrankungen. Natwiss. 37, 58 (1950).
- 406) Heilmeyer, L.: Radioisotope in der Heilkunde. München 1952.
- 407) Heinrich, H. C.: Untersuchungen zum Vitamin B₁₂-Stoffwechsel des Menschen während der Gravidität und Laktation. Klin. Wschr. 32, 205 (1954).
- 408) Heinrich, H. C.: Resorption, Verteilung und Exkretion der B₁₂ Vitamine bei der oralen Therapie der perniziösen Anämie. Klin. Wschr. 32, 867 (1954).
- 409) Heinrich, H. C. u. H. Lahann: Physiologie der B₁₂-Vitamine. Zschr. Vit. Horm. Fermentforschg. 6, 126 (1954).
- 410) Heite, H. J. u. Mitarb.: Vergleichende Untersuchungen über die Membranabdichtende Wirkung von Calcium und Strontium an der Blut-Kammerwasserschranke des Kaninchens. Klin. Wschr. 31, 333 (1953).
- 411) Held, A. J.: Erfahrungen und Probleme der Wasserfluorierung. Dtsch. Zahnärztl. Zschr. 10, 271 (1955).
- 412) Helin, B. u. H. Zilliacus: Electrothyreogram Blood Iodine and Thyroid Iodine during Stimulation of the Sympathetic. Act. physiol. Scand. 1, 317 (1941).
- 413) Helldörfer, F.: Untersuchungen über Tagesschwankungen von Eisen, Kupfer und Zink im menschlichen Blutserum. Dissertation München 1950.
- 414) Hellermann, L. u. C. C. Stock: Activation of Enzymes. (Activating Metal-Ions and Liver Arginase). Jour. Biol. Chem. 125, 771 (1938).
- 415) Hellinger, S.: Fluor und das Zahnsystem. Dissertation Düsseldorf 1949.

- 416) Helmreich, E.: Der Einfluß von Strophantin auf das Cytochromoxydase-Cytochrom-C-System. Biochem. Zschr. 321, 144 (1950).
- 417) Hemmeler, G.: Serumeisen und Leber. Klin. Wschr. 18, 1245 (1939).
- 418) Hemmeler, G.: Les principes du traitement par le fer. Helv. med. Act. 13, 488 (1946).
- 419) Hemmeler, G.: Die Bedeutung des Ferritins für den Eisenstoffwechsel. Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 58, 705 (1952).
- 420) Henn, O.: Emanationstherapie und Nebenniere. In: Fellinger/Vetter: Radioaktive Isotope in Klinik und Forschung. Sonderbände zur Strahlentherapie 33, p. 50 (1955).
- 421) Herken, H. u. Mitarb.: Beitrag zur Hydrolyse von d-Tripeptiden. Natwiss. 30, 226 (1942).
- 422) Hettche, H. O.: Die Bedeutung der körpereigenen Metalle für die Toxinentgiftung des Organismus. Klin. Wschr. 18, 1437 (1939).
- 423) Hettche, H. O.: Aetiologie, Pathogenese und Prophylaxe der Struma. Münchner Med. Wschr. 96, 577 (1954).
- 424) Heupke, W.: Der Stoffwechsel der Frau. In: Seitz/Amreich: Biologie und Pathologie des Weibes. Berlin 1952, Vol. 2, p. 137.
- 425) Hevesy, G. von: Isotope als Indikatoren in der physiologischen Forschung. Documenta rheumatologica Geigy, 6, 5 (1955).
- 426) Hildebrand, H.: Über Thalliumvergiftung. Dissertation Düsseldorf 1939.
- 427) Hillefeld, H. A.: Über das Verhalten des Serumkupferspiegels bei Leberschädigung und bei Hypo- bzw. Hyperthyreoidismus. Dissertation Jena 1941.
- 428) Hiller, J. u. A. Jakob: Die Radioisotope. Sonderbände zur Strahlentherapie, Bd. 28 (1952).
- 429) Hinsberg, K.: Das Geschwulstproblem in Chemie und Physiologie. Dresden 1942.
- 430) Hinsberg, K.: Chemische Bestimmungsmethoden im klinischen Laboratorium. München 1952.

- 431) Hinsberg, K.: Blut. In: Hoppe-Seyler/Thierfelder: Handbuch der physiologisch- und pathologisch-chemischen Analyse. Berlin 1953, Bd. 5, p. 1.
- 432) Hinsberg, K.: Harn. Ebd. Vol. 5, p. 181.
- 433) Hinsberg, K. u. W. Geinitz: Liquor cerebrospinalis. Ebd. Vol. 5, p. 300.
- 434) Hinsberg, K. u. W. Geinitz: Pathologische Flüssigkeitsansammlungen. Ebd. Vol. 5, p. 341.
- 435) Hinsberg, K. u. G. Schmid: Speichel. Ebd. Vol. 5, p. 357.
- 436) Hinsberg, K. u. G. Schmid: Sputum. Ebd. Vol. 5, p. 362.
- 437) Hinsberg, K. u. F. Bruns: Magensaft und Mageninhalt. Ebd. Vol. 5, p. 372.
- 438) Hinsberg, K. u. F. Bruns: Pankreassaft. Ebd. Vol. 5, p. 389.
- 439) Hinsberg, K. u. Mitarb.: Faeces. Ebd. Vol. 5, p. 401.
- 440) Hinsberg, K. u. W. Geinitz: Konkreme. Ebd. Vol. 5, p. 427.
- 441) Hirvonen, M.: Untersuchungen über den Serumeisengehalt bei einigen gewöhnlichen Infektionskrankheiten. Act. med. Scand. 106, 495 (1941).
- 442) Hirvonen, M.: Serumeisenuntersuchungen an Bothriocephalus latius- und Taenia saginata-Patienten. Act. med. Scand. 108, 62 (1941).
- 443) Hoch, F. L. u. B. L. Vallee: Determination of Zinc in Blood. Jour. Biol. Chem. 181, 295 (1949).
- 444) Hoch, F. L. u. B. L. Vallee: Extraction of Zinc-containing Protein from Human Leucocytes. Jour. Biol. Chem. 195, 531 (1952).
- 445) Hochkirchen, H. O.: Die Anwendung von künstlichen radioaktiven Isotopen verschiedener Elemente in der Medizin. Dissertation Köln 1951.
- 446) Hodges, R. M. a. all.: The Strontium Content of Human Bones. Jour. Biol. Chem. 185, 519 (1950).
- 447) Höhne, G. u. H. A. Kunkel: Über die Speicherung radioaktiven Eisens in den Mitochondrien der Rattenleber. Natwiss. 41, 168 (1954).
- 448) Hörstebroek, R. u. Mitarb.: Nachweis und Trennung von Hämosiderin und Hämoglobin durch Papierelektrophorese. Natwiss. 40, 141 (1953).

- 449) Hoyer, K.: Physiologic Variations in the Iron Content of human Blood Serum. Act.med.Scand.119,563; 119,577 (1944).
- 450) Hoff, F.: Klinische Physiologie und Pathologie. Stuttgart 1954.
- 451) Hoffmann, J.: Experimentelle Erfassung von Uran in lebenden Süßwasseralgen. Natwiss.29,403(1941).
- 452) Hoffmann, J.: Über das Vorkommen von Spurenelementen, insbesondere von Uran in Rinderleber und -milz. Zschr.physiol.Chem.273,115(1942).
- 453) Hoffmann, J.: Fluoreszenzen an menschlichen Knochenaschen. Biochem.Zschr.311,247(1942).
- 454) Hoffmann, J.: Uran in menschlicher Schilddrüse, Hoden und Pankreas des Hundes. Natwiss.30,279(1942).
- 455) Hoffmann, J.: Das im menschlichen Körper durch Speise und Trank aufgenommene Uran. Chemikerztg.67,49(1943).
- 456) Hoffmann, J.: Uran in Anhangsgebilden der Haut bei Mensch und Tier. Zschr.physiol.Chem.279,120(1943).
- 457) Hoffmann, J.: Bioelement Uran im Pflanzen und Tierreich, sowie im menschlichen Organismus. Biochem.Zschr.313, 377(1943).
- 458) Hoffmann, J.: Uran-konzentration der in Beziehung stehenden Organe: Hirnanhang, Schilddrüse, Keimdrüsen, Nebenniere und Bauchspeicheldrüse. Biochem.Zschr.315, 26(1943).
- 459) Hoffmann, J.: Uran verschiedener Nerven- und Drüsensubstanz sowie des Herzens. Biochem.Zschr.315,362(1943).
- 460) Hoffmann-Axthelm, W.: Beobachtungen über den Einfluß des Fluors auf Zahnschmelz und Schilddrüse. Dtsch.Zahn-ärztl.Zschr.8,757(1953).
- 461) Hoffmann-Ostenhof, O.: Über den Wirkungsmechanismus der Katalase. Experientia, 3,152(1947).
- 462) Hoffmann-Credner, D.: Experimentelle Untersuchungen mit elementarem Radiojod. In:Fellinger/Vetter:Radioaktive Isotope in Klinik und Forschung. Sonderbände zur Strahlentherapie Bd.33, p.74(1955).

- 463) Holmberg, C.G.: Über die Verteilung des Kupfers zwischen Plasma und roten Blutkörperchen. Act.physiol.Scand. 2,71(1941).
- 464) Holt, P.F. u.D.M.Yates: Tissue Silicon. Biochem.Jour. 54, 300(1953).
- 465) Holtz, F.: Wasser. In: Flaschenträger/Lehnartz: Physiologische Chemie. Berlin 1951. Vol.1, p.176.
- 466) Holtz, F. u.B.Flaschenträger: Mineralstoffe. Ebd.Vol.1, p.184.
- 467) Holzapfel, L.: Organische Kieselsäureverbindungen. Natwiss.30,185(1942).
- 468) Holzapfel, L.: Untersuchungen über die Lipoidfraktionen in Staublungen. Natwiss.34,189(1947).
- 469) Holzapfel, L.: Beeinflussung des Tuberkulosewachstums durch Quarzstaub. Natwiss.34,218(1947).
- 470) Holzapfel, L. u.P.Fahrnlaender: Reaktion von Quarz und Fettsubstanzen in Silikoselungen. Natwiss.35,314 (1948).
- 471) Holzapfel, L. u.W.Engel: Reaktion von Blutsubstanzen mit aktivem Quarzstaub. Natwiss.36,252(1949).
- 472) Horányi, M. u.E.Zádory: Über den Nachweis des intrinsic factor. Fol.haematol.72,197(1954).
- 473) Horecker, B.L. a.all.: The promoting effect of Aluminium, Chromium and the rare earths in the succinicdehydrogenasecytochrome system. Jour.Biol.Chem.128, 251(1939).
- 474) Horst, W.: Methoden und Ergebnisse des Radiojodstoffwechselstudiums. Klin.Wschr.30,439(1952).
- 475) Horst, W. u.H.Rösler: Der Transport des Hormonjods im menschlichen Serum. Klin.Wschr.31,13(1953).
- 476) Horst, W. u.K.H.Schäfer: Die Eisenbindung im Serum und in weiteren biologischen Flüssigkeiten. Klin.Wschr. 31,340; 31,791(1953).
- 477) Horst, W. u.H.H.Schumacher: Papierelektrophoretische Untersuchungen von Schilddrüsenextrakten und Serum. Klin.Wschr.32,361(1954).
- 478) Horst, W.: Transport und Bindung im Serum. Klin.Wschr. 32,961(1954).

- 479) Horstmann, H.: Eine Thalliumvergiftung vor der Geburt mit tödlicher Wirkung auf das Neugeborene. Zbl.Gyn.70, 50(1948).
- 480) Horvai, L.: Untersuchungen über den Zinkgehalt des Pankreas von normalen und hypophysektomierten Hunden. Biochem.Zschr.308,301(1941).
- 481) Houssay, B.A. u.V.Deulofeu: La Chimie et la Secretion de l'Insuline. Erg.Vit.Horm.Forschg.2,297(1939).
- 482) Houssay, B.A.: The Action of the Thyroid on the Diabetes. Rec.Progr.Horm.Research, 2,277(1948).
- 483) Hübner, O.: Beitrag zur Kariesforschung. Dtsch.Zahnärztl.Zschr.3,370(1948).
- 484) Hüter, F.: Zur Biochemie der Schilddrüsenfunktion. Zschr.Naturforschg.1,283(1946).
- 485) Hüter, F.: Der Einfluß substituierter Thioharnstoffe auf die Kaninchenthyreocidea. Zschr.Naturforschg.2b,19 (1947).
- 486) Hüter, F.: Anzeichen der tierexperimentellen E-Hypervitaminose. Zschr.Naturforschg.2b,414(1947).
- 487) Hunter, A. u.C.E.Downs: The Measurment of Arginase Activity. Jour.Biol.Chem.155,173(1944).
- 488) Hunter, G.: Bromide Determination in Body Fluids. Biochem.Jour.54,42(1953).
- 489) Hunter, G. a.all.: On the Bromide Test of Permeability of the Barrier between Blood and Cerebrospinal Fluid. Biochem.Jour.56,588(1954).
- 490) Hunter, G.: Micro-Determination of Bromide in Body Fluids. Biochem.Jour.60,261(1955).
- 491) Hurvitz, J. u.S.J.Cooperstein: Reduction of Cytochrome Oxidase by Liver Aldehyd Oxidase. Jour.Biol.Chem. 212,771(1955).
- 492) Huszak, I.: Über die Eisenporphyrinverbindungen in der Nebenniere. Biochem.Zschr.312,330(1942).
- 493) Ingendaay, J.M.: Fluor und Zähne. Dtsch.Zahnärztl.Zschr. 3,599(1948).
- 494) Iob, V. u.W.W.Swanson: A Study of Fetal Iron. Jour.Biol. Chem.124,263(1938).

- 495) Jagannathan, V. u. J. M. Luck: Phosphoglucomutase. Jour. Biol. Chem. 179, 561 (1949).
- 496) Jaschke, R. T. von: Die weibliche Brust. In: Seitz/Amreich: Biologie und Pathologie des Weibes. Berlin 1953. Vol. 5, 2. Teil, p. 773.
- 497) Jenckel, C.: Untersuchungen über den Einfluß der seltenen Erden auf die Blutgerinnung. Dissertation Hamburg 1938.
- 498) Jensen, H.: The internal Secretion of the Pancreas. In: Pincus/Thimann: The Hormones. New York, 1948. Vol. 1, p. 301.
- 499) Jötten, K. W. u. Mitarb.: Ist die Erhöhung des Kupfergehalts der Leber als Anzeichen einer Kupfervergiftung zu werten? Arch. Hyg. Bakt. 124, 1 (1940).
- 500) Jötten, K. W. u. Mitarb.: Ein Beitrag zur Frage des Kupfergehaltes in der Leber. Arch. Hyg. Bakt. 126, 137 (1941).
- 501) Johnson, R. M. u. C. A. Baumann: The Effect of Thyroid on the Conversion of Carotene into Vitamin A. Jour. Biol. Chem. 171, 513 (1947).
- 502) Johnston, F. A. a. all.: Methods for Determining the Iron Content of Milk. Jour. Biol. Chem. 175, 343 (1948).
- 503) Jones, D. C. u. D. H. Copp: The Metabolism of radioactive Strontium. Jour. Biol. Chem. 189, 509 (1951).
- 504) Jonxis, J. H. P.: On the Spreading of different Haemoglobins, Muscle haemoglobins and Cytochrome c. Biochem. Jour. 33, 1743 (1939).
- 505) Jores, A. u. Mitarb.: Hormone bei Pflanze, Tier und Mensch. Synopsis, 2. Hamburg 1948.
- 506) Jores, A.: Klinische Endokrinologie. Berlin 1949.
- 507) Kaether, H.: Untersuchungen über Blutkatalase. Klin. Wschr. 19, 761 (1940).
- 508) Kantorowicz, A.: Kariesbefall von Gemeinden in Nordrhein-Westfalen und der Fluorgehalt ihrer Trinkwässer. Dtsch. Zahnärztl. Zschr. 7, 1017 (1952).
- 509) Karp, J. u. G. Wolfsohn: Untersuchungen zum Bromhaushalt im menschlichen Organismus. Schweiz. med. Wschr. 69, 834 (1939).

- 510) Karsdorf, R.: Der Arsengehalt des Uterusschleimhaut und des Kreislaufblutes. Dissertation Frankfurt/Main 1941.
- 511) Keiderling, W.: Eisen und Kupfer als Wirkstoffe im Organismus. Med. Mschr. 2, 37 (1948).
- 512) Keiderling, W.: Über die Kupfer-Protein-Verbindung im Blutplasma. Klin. Wschr. 28, 460 (1950).
- 513) Keiderling, W.: Über den Kupfer-Eisen-Antagonismus im Blutplasma und seine klinische Bedeutung. Beitr. Klin. Tuberk. 103, 447 (1950).
- 514) Keilin, D. u. T. Mann: Carbonic Anhydrase. Nature, 144, 442 (1939).
- 515) Keilin, D. u. T. Mann: Carbonic Anhydrase. Purification and Nature of the Enzyme. Biochem. Jour. 34, 1163 (1940).
- 516) Keilin, D. u. T. Mann: Activity of purified Carbonic Anhydrase. Nature, 153, 107 (1944).
- 517) Keilin, D. u. E. F. Hartree: Properties of Azide-catalase. Biochem. Jour. 39, 148 (1945).
- 518) Keilin, D. u. E. F. Hartree: Properties of Catalase. Biochem. Jour. 39, 293 (1945).
- 519) Keilin, D. u. E. F. Hartree: Activity of the Succinic Dehydrogenase-cytochrome System. Biochem. Jour. 44, 205 (1949).
- 520) Keldenich, H.: Beitrag zur Frage der Quecksilberdiurese. Dissertation Köln 1939.
- 521) Kelley, B. u. H. G. Day: Thiouracil and the Conversion of Carotene to Vitamin A. Jour. Biol. Chem. 175, 863 (1948).
- 522) Kench, J. E.: The Determination of minute Amounts of Lead in Urine. Biochem. Jour. 34, 1245 (1940).
- 523) Kench, J. E. a. all.: Haemopoiesis in Lead poisoning. Biochem. Jour. 36, 384 (1942).
- 524) Kent, N. L. u. R. A. McCance: The Absorption and Excretion of "Minor" Elements by Man. Biochem. Jour. 35, 837, 35, 877 (1941).
- 525) Kespelher, R.: Die Zahn- und gewerbehygienische Bedeutung von Fluorverbindungen in Wasser und Mineralien. Dissertation Köln 1941.

- 526) Kessler, W.: Sammelreferate (zum Fluor-Caries-Problem) aus dem deutschsprachigen zahnärztlichen Schrifttum. Dtsch.Zahnärztl.Zschr.8,737; 8,388(1953); 9,90; 9,1316(1954).
- 527) Keston, A.S. a.all.: The Effect of Thiurea on the Metabolism of Iodine by Rat Thyroid. Jour.Biol.Chem.152, 241(1944).
- 528) Kety, S.S.: The Lead Citrate Complex Ion and its Rôle in the Physiology and Therapy of Lead Poisoning. Jour. Biol.Chem.142,181(1942).
- 529) Kielley, W. u.O.Meyerhof: Studies on Adenosinetriphosphatase of Muscle. Jour.Biol.Chem.176,591(1948).
- 530) King, E.J.: The biochemistry of Silica-Acid. Biochem. Jour.33,944(1939).
- 531) Kinzlsmeier, H. u.K.H.Kimbel: Über die Wirkung der Carboanhydrasehemmung auf die Magenacidität beim Menschen. Klin.Wschr.32,523(1954).
- 532) Kirch, E.R. a.all.: Reduction of Iron by Foods in Artificial Gastric Digestion. Jour.Biol.Chem.171,687(1947).
- 533) Kirchberg, H.H.: Experimentelle Untersuchungen über die Einlagerung enteral und parenteral gegebenen Strontiums im Knochen des Meerschweinchens bei verschiedenem Kalkgehalt der Nahrung. Dissertation Leipzig 1942.
- 534) Kirchhof, F.: Gedanken über die Rolle der an den Lebensprozessen beteiligten chemischen Elemente. Chemikerzeitung 68,10(1944).
- 535) Kitzes, G. a.all.: The Determination of Blood Plasma Iron. Jour.Biol.Chem.155,653(1944).
- 536) Klein, E.: Die Altersabhängigkeit des normalen Blutjodspiegels. Zschr.Altersforsch.5,184(1951).
- 537) Klein, E.: Versuche zur Trennung von organischen und anorganischen Blutjodverbindungen. Biochem.Zschr.322,49(1951).
- 538) Klein, E.: Die Bestimmung kleinster Jodmengen im Blut. Biochem.Zschr.322,388(1952).
- 539) Klein, E.: Eine einfache Methode zur Bestimmung des anorganischen Blutjodes. Biochem.Zschr.326,9(1954).
- 540) Klein, E.: Der Jodstoffwechsel in Abhängigkeit vom Lebensalter. Zschr.Altersforsch.8,119(1954).

- 541) Klein, J.R.: Effect of Thyroid-feeding and Thyroidectomy on the Oxidation of Amino Acids by Rat Kidney and Liver. Jour.Biol.Chem.128,659(1939).
- 542) Klement, R.: Die anorganische Skeletsubstanz. Natwiss.26, 145(1938).
- 543) Klement, R.: Zahnschmelz und Fluor. Umschau Wiss.Techn. 42,488(1938).
- 544) Klement, R.: Verteilung und Vorkommen der chemischen Elemente auf der Erdoberfläche. Med.Mschr.2,87(1948).
- 545) Klemperer, F.W. a.all.: The inhibition of Alkaline Phosphatase by Beryllium. Jour.Biol.Chem.180,289(1949).
- 546) Klemperer, F.W.: The Effect of Beryllium on certain Enzymes. Jour.Biol.Chem.187,189(1950).
- 547) Klemperer, H.G.: The Uncoupling of Oxidative Phosphorylation in Rat Liver Mitochondria by Thyroxine, Triiodothyronine and Related Substances. Biochem.Jour.60, 122(1955).
- 548) Klemperer, H.G.: The Uptake of Thyroxine and Triiodothyronine by Rat Liver Mitochondria. Biochem.Jour.60, 128(1955).
- 549) Kliewe, H.: Die Ätiologie der Zahnkaries. Dtsch.Zahnärztl.Zschr.5,706(1950).
- 550) Klingemann, H.: Klinische Betrachtungen zur Behandlung der perniziösen Anämie mit Leberextrakten und Vitamin B₁₂. Die Medizinische, Jg.1952, 408.
- 551) Knappwost, A.: Physikalisch-chemische Grundlagen einer lokalen Kariestherapie des Dentins mit Fluor-Ionen. Dtsch.Zahnärztl.Zschr.4,553(1949).
- 552) Knappwost, A.: Über die antirachitische Wirkung physiologischer Fluordosen. Dtsch.Zahnärztl.Zschr.8,927(1953).
- 553) Knödgen, P.: Serumeisenbestimmung bei Anacidität. Dissertation Hamburg 1945.
- 554) Knoepfler, A.: Quantitative Bleibestimmung im Urin. Dissertation München 1942.
- 555) Knutson, B.: Hemochromatosis. Act.med Scand.114,280(1943).
- 556) Koch, H.: Untersuchungen über die Eisenresorption unter normalen und pathologischen Verhältnissen. Dissertation Jena 1939.

- 557) Kolb, E.: Untersuchungen über die Aktivität von Serumfermenten. *Natwiss.* 42, 418 (1955).
- 558) Kollath, W.: Die Spurenelemente. *Münchener Med. Wschr.* 85, 1769 (1938).
- 559) Koller, G.: *Hormone*. Berlin 1941.
- 560) Koller, G.: *Der Stand der Hormonforschung*. Bonn 1948.
- 561) Kooymann, J. C.: Investigations on Serum- and Tissue-Iron. *Act. med. Scand.* 134, 205 (1949).
- 562) Kossel, A. J.: Über den Einfluß von Metallionen auf die Carboxylase. *Zschr. physiol. Chem.* 276, 251 (1942).
- 563) Kraft, I.: Neuere Ergebnisse der Vitaminforschung in den letzten 15 Jahren. *Dissertation Erlangen* 1952.
- 564) Krantz, J. C. u. C. J. Carr: *The Pharmacologic Principles of medical Practice*. Baltimore, 1949.
- 565) Kranz, K.: Histochemischer Goldnachweis im Magen-Darmkanal. *Dissertation Leipzig* 1938.
- 566) Kranz, P. P.: *Klinische Zahnheilkunde*. München 1946.
- 567) Kraut, H.: Hydrolysierende Fermente. In: Schwab: *Handbuch der Katalyse*. Wien 1941. Vol. 3, p. 47.
- 568) Kraut, H. u. M. Weber: Über den Bleigehalt der Haare. *Biochem. Zschr.* 317, 133 (1944).
- 569) Krebs, A.: Die Eigenradioaktivität des menschlichen Blutes. *Kolloid Zschr.* 89, 309 (1939).
- 570) Krebs, A.: Neuere Untersuchungen zum Problem der Radiumvergiftung. *Forsch. Fortschr.* 16, 98 (1940).
- 571) Krebs, A.: Über die Toxizität der Thoriumemanation. *Natwiss.* 28, 766 (1940).
- 572) Krebs, A.: Der Radiumgehalt menschlichen Gewebes in Abhängigkeit vom Alter. *Zschr. Altersforsch.* 4, 53 (1942).
- 573) Krebs, A.: Der Gesamt-Radiumgehalt des menschlichen Organismus. *Strahlentherap.* 72, 164 (1943).
- 574) Krebs, A.: Zur oralen Therapie der perniziösen Anämie. *Die Medizinische*, Jg. 1953, 326.
- 575) Krücke, W.: Über Nachweis, Wirkung und Wanderung von Thorotrast im menschlichen Organismus. *Natwiss.* 37, 284 (1950).
- 576) Kubowitz, F.: Resynthese der Phenoloxydase aus Protein und Kupfer. *Biochem. Zschr.* 296, 443 (1938).

- 577) Kubowitz, F.: Spaltung und Resynthese der Polyphenoloxydase und des Hämocyans. Biochem.Zschr.299,32(1938).
- 578) Kühn, A.: Die Auslösung von Entwicklungsvorgängen durch Wirkstoffe. Angew.Chem.52,309(1939).
- 579) Künkel, H.A. u. Mitarb.: Tierexperimentelle und klinische Untersuchungen zur Schwangerschaftssideropenie. Klin.Wschr.32,878(1954).
- 580) Kuhn, R.: Entdeckung physiologischer Wirkungen altbekannter Naturstoffe. Angew.Chem.53,309(1940).
- 581) Kuhn, R. u. Mitarb.: Biochemistry.(Fiat Review). Wiesbaden 1947.
- 582) Kun, E.: Microdetermination of Manganese in Biological Material. Jour.Biol.Chem.170,509(1947).
- 583) Kupka, E. u.K.Neuhold: Über die Wirkung von Vitamin B₁₂ auf die experimentelle Diphtherietoxikose des Goldhamsters. Natwiss.39,484(1952).
- 584) Kutscher, W. u.K.Schreier: Über die Magnesium-aktivierung der sauren Muskelphosphatasen. Natwiss.35,255(1948).
- 585) Kutscher, W. u.H.Sieg: Über die Wirkgruppe der Phosphatase. Natwiss.37,491(1950).
- 586) Lamerton, L.F.: Grundsätzliches zur Anwendung von Radioaktiven Isotopen. In:Fellinger/Vetter: Radioaktive Isotope in Klinik und Forschung. Sonderbd.z.Strahlentherap. Bd.33,1(1955).
- 587) Landboe-Christensen, E. u.C.L.S.Bohn: On the Curative Effect of Pure Duodenal Secretion from Swine in Cases of Pernicious Anemia. Act.med.Scand.127,116 (1947).
- 588) Landboe-Christensen, E. u.H.H.Wandall: Hematopoietic Activity (Intrinsic Factor Effect) of Pure Pyloric Secretion from the Hog. Act.med.Scand.144,467(1953).
- 589) Lang, K.: Fortschritte der physiologisch-chemischen Untersuchungsmethoden. In:Lehnartz:Physiological and Pathological Chemistry, including Nutrition. (Fiat Review) Wiesbaden 1948. p.257.
- 590) Lang, K.: Beeinflussung der Organesmolasen durch den Eiweißgehalt der Nahrung. Angew.Chem.60,50(1948).
- 591) Lang, K.: Die Spurenelemente und ihre Bedeutung für den Menschen. Dtsch.med.Rdsch.3,854; 3,877(1949).

- 592) Lang, K. u. Mitarb.: Über Arginase und Mangan in isolierten Zellkernen der Leber. Biochem.Zschr.321,538(1951)
- 593) Lang, K.: Die Fermentsysteme der Zelle. Klin.Wschr.33, 300(1955).
- 594) Lang, N.: Radiojodstoffwechsel-Untersuchungen bei Adipositas. Klin.Wschr.31,1084(1953).
- 595) Langer, C.D.de: Iron Deficiency in Prisoners of War and Internees of Concentration Camps. Act.med.Scand.126, 546(1947).
- 596) Langenbeck, W.: Die Organischen Katalysatoren und ihre Beziehungen zu den Fermenten. Berlin 1949.
- 597) Langenbeck, W.: Chemismus der organischen Katalyse. Adv.Enzymol.14,163(1953).
- 598) Lapicque, L.: Le foie de la femme contient deux et demie moins de fer que celui de l'homme. Compt.rend.Soc.Biol.Paris, 141,214(1947).
- 599) Laudahn, G.: über die Korrelation der Serumeisen- und Kupferwerte mit dem elektrophoretisch definierten S-Globulinkomplex bei Leberkrankheiten. Klin.Wschr.33,511 (1955).
- 600) Laurell, C.B.: Studies on the Transportation and metabolism of Iron in the body. Act.physiol Scand.14, Suppl.46(1947).
- 601) Lautenschläger, C.L. u.M.Bockmühl: Zur Chemie des Wirkungsprinzips der Schilddrüse. Zschr.physiol.Chem.274,104 (1942).
- 602) Lawrie, R.A.: The Activity of the Cytochrome System in Muscle and its Relation to Myoglobin. Biochem.Jour. 55,298(1953).
- 603) Lawrie, R.A.: The Relation of Energy-rich Phosphate in Muscle to Myoglobin and to Cytochrome-oxidase Activity. Biochem.Jour.55,305(1953).
- 604) Leblond, C.P. u. Mitarb.: Passage de l'iode radioactif (I^{128}) dans la Thyroïde d'animaux sans hypophyse. Compt.rend.Soc.Biol.Paris, 133,541(1940).
- 605) Leblond, C.P.: Iodine Metabolism. Adv.bio.med.Physics. 1,353(1948).

- 606) Leblond, C.P.: Histological Localization of Radioactive Compounds in Tissue as Illustrated with the Help of Radioiodine. Rec.Progr.Horm.Research. 3,159(1948).
- 607) Lederer, J. u. J.P.Hoet: Etude comparée de la libération du fer du jaune d'oeuf par le suc gastrique. Compt.rend.Soc.Biol. Paris, 132,491(1939).
- 608) Legge, J.W. u. R.Lemberg: The "Labile Iron" in Blood and its increase during Choleglobin Formation. Biochem.Jour.35,353(1941).
- 609) Lehnartz, E.: Blut. In: Lehnartz: Physiological and pathological Chemistry including Nutrition. (Fiat Review). Wiesbaden 1948. p.135.
- 610) Lehnartz, E.: Einführung in die chemische Physiologie. Berlin 1952.
- 611) Leicester, H.M.: Biochemistry of the teeth. St.Louis 1949.
- 612) Leiner, M.: Das Atmungsferment Kohlensäureanhydrase im Tierkörper. Natwiss.28,165(1940).
- 613) Leiner, M.: Das Ferment Kohlensäureanhydrase im Tierkörper. Natwiss.28,316(1940).
- 614) Leiner, M. u. G.Leiner: Das Ferment Kohlensäureanhydratase im Tierkörper. Biol.Zbl.60,449(1940).
- 615) Leiner, M.: Der Kohlensäureanhydratasegehalt im Gewebe und im Blut. Natwiss.29,468(1941).
- 616) Leiner, M. u. G.Leiner: Der Gehalt von Zink und Kohlensäureanhydratase in den Augen, in anderen Organen und im Blut von Wirbeltieren. Natwiss.29,763(1941).
- 617) Leiner, M.: Die Kohlensäureanhydratase hemmende und fördernde Stoffe im Säugetierblut. Natwiss.32,202(1944).
- 618) Lemberg, R. u. J.E.Falk: Comparision of Häm a, the Dichroic Haem of Heart Muscle, and of Porphyrin a with Compounds of Known Structure. Biochem.Jour.49,674 (1951).
- 619) Lerner, A.B. a.all.: Mammalian Tyrosinase. Jour.Biol.Chem. 187,793(1950).
- 620) Lesmüller, A.: Untersuchungen über das Vorkommen von Kupfer, Blei und Zink in tierischen Materialien und Lebensmitteln. Dissertation München 1940.

- 621) Lettré, H.: Zur Wirkung von Atmungskatalysatoren auf die Zellteilung. *Natwiss.* 39, 483 (1952).
- 622) Lewis, U. J. u. B. S. Schweigert: Biochemistry of Myoglobin. *Jour. Biol. Chem.* 214, 647 (1955).
- 623) Libet, B. u. K. A. C. Elliot: An Iron-Protein Complex Obtained from Liver. *Jour. Biol. Chem.* 152, 613 (1944).
- 624) Lind, K. A.: Ein Beitrag zum Serumeisen und zur Eisenmangel-Krankheit. Dissertation München 1940.
- 625) Lindahl, P. E. u. L. O. Ohmann: Weitere Studien über Stoffwechsel und Determination im Seeigelkeim. *Biol. Zbl.* 58, 179 (1938).
- 626) Lindahl, P. E.: Physiologische Probleme der Entwicklung und Formbildung des Seeigelkeims. *Natwiss.* 29, 673 (1941).
- 627) Lindeboom, G. A. a. all.: Blood Levels of I^{131} after Tracer Doses. *Act. med. Scand.* 150, 477; 150, 487 (1955).
- 628) Linderström-Lang, K. U.: Proteines and Enzymes. Stanford (University Publications), 1952.
- 629) Lindl, E.: Neueste Anschauungen in der Silikoselehre. Dissertation München 1943.
- 630) Lindner, F.: Forschung auf dem Gebiet der Pankreas-Wirkstoffe. *Angew. Chem.* 61, 437 (1949).
- 631) Lohmann, K. u. A. J. Kossel: Über die Einwirkung von Zink und anderer Metalle auf die Carboxylase. *Natwiss.* 27, 595 (1939).
- 632) Lossie, H.: Beeinflussung des Mineralhaushalts und Blutbleispiiegels bei akuter und chronischer Bleivergiftung durch Natriumthiosulfat. Verhalten des Blutbleispiiegels und des Mineralhaushaltes bei verschiedenen Krankheiten. Dissertation Göttingen 1938.
- 633) Lowry, J. R. a. all.: Uptake of Radiozinc by normal and diabetic Rat Pancreas. *Science*, NS. 119, 219 (1954).
- 634) Ludwig, L.: Untersuchungen zur bakteriellen Synthese von Vitamin B_{12} im menschlichen Magen-Darm-Kanal. *Klin. Wschr.* 29, 770 (1951).
- 635) Ludwig, L. u. H. W. Bansi: Zur Pathogenese und Vitamintherapie der perniziösen Anämie. *Ärztl. Forsch.* 6, I, 481 (1952).

- 636) Lundholm, I.: Hereditary Hypochromic Anemia.
Act.med.Scand. Suppl.102(1939).
- 637) Lutz, G.: Gewerbehygiene. Stuttgart 1947.
- 638) Lux, H.: Die Häufigkeit der seltenen Erden im Tierknochen. Angew.Chem.51,191(1938).
- 639) MacLagan, N.F. u.W.E.Sprott: The in vitro Deiodination of Thyroxine and Triiodothyronine. Lancet 267,368 (1954).
- 640) Maehly, A.C.: Vom Stand der Peroxydaseforschung.
Zschr.Vit.Horm.Fermentforschg.3,115(1949).
- 641) Magyar, K.: A réz biokémiai jelentősége az emberi és állati szervezetben.-Spektrálanalitikai vizsgálatok a réz meghatározására ásványbizben. Debrecen, 1942.
- 642) Main, E.R. u.A.Locke: Carbonic Anhydrase. Jour.Biol.Chem. 143,729(1942).
- 643) Mann, T. u.D.Keilin: Haemocuprein, a Copper-Protein Compound of Red Blood Corpuscles. Nature, 142,148(1938).
- 644) Mann, T.: Studies on the Metabolism of Semen.
Biochem.Jour.39,451(1945).
- 645) Mann, W. a.all.: Iodine Metabolism of the Thyroid Gland.
Jour.Biol.Chem.142,905(1942).
- 646) Mansfeld, G.: Die Sofortwirkung des Thyroxins und ihre klinische Bedeutung. Experientia, 2,185(1946).
- 647) Maqsood, M.: Influence of Thyroid Status on Body Growth.
Experientia, 7,150(1951).
- 648) Martius, C.: Über das Citronensäure bildende Fermentsystem im Muskel. Angew.Chem.60,51(1948).
- 649) Martius, C.: Über den Wirkungsmechanismus des Schilddrüsenhormons. Angew.Chem.64,513(1952).
- 650) Martius, C.: Die Stellung des Phyllochinons in der Atmungskette. Biochem.Zschr.326,26(1954).
- 651) Martius, C. u.B.Hess: Über den Wirkungsmechanismus des Schilddrüsenhormons. Biochem.Zschr.326,191(1954).
- 652) Marwyck, C.v. u.F.Porthetine: Über den Einfluß von metallischen Spurenelementen auf die Hemmungswirkung des Penicillins. Arch.Hyg.Bakt.133,308(1950).
- 653) Maschmann, E.: Über Proteinasen und Peptidasen.
Angew.Chem.52,408(1939).

- 654) Maschmann, E.: Zur Aktivierung der Serumpeptidasen. *Natwiss.* 28, 765; 28, 780 (1940).
- 655) Maschmann, E.: Über substratspezifische Dipeptidasen. *Natwiss.* 29, 370 (1941).
- 656) Maschmann, E.: Über die Fähigkeit des normalen Organismus, d-Peptide zu spalten. *Natwiss.* 29, 518 (1941).
- 657) Maschmann, E.: Über die Aktivierung der d-Leucylglyein spaltenden Peptidase. *Natwiss.* 29, 691 (1941).
- 658) Maschmann, E.: Über die Reinigung der d-Leucylglycin-Peptidase. *Natwiss.* 29, 709 (1941).
- 659) Maschmann, E.: Über Unterschiede im Verhalten natürlicher (l-)Peptidasen. *Natwiss.* 29, 783 (1941).
- 660) Maschmann, E.: Zur Kenntnis tierischer Peptidasen. *Biochem. Zschr.* 309, 179; 310, 28 (1941).
- 661) Maschmann, E.: Über kropferzeugende Substanzen pflanzlicher Herkunft. *Natwiss.* 30, 261 (1942).
- 662) Maschmann, E.: Über die Bindung natürlicher und unnatürlicher Peptidasen. *Natwiss.* 30, 565 (1942).
- 663) Maschmann, E.: Zur Kenntnis der Hefedipeptidasen. *Natwiss.* 31, 136 (1942).
- 664) Maschmann, E.: Über die d-Leucylglycin spaltende Peptidase im Serum. *Natwiss.* 31, 199 (1942).
- 665) Maske, H. u. Mitarb.: Über die Verhinderung der diabetogenen Alloxanwirkung durch vorhergehende Glucosegaben. *Klin. Wschr.* 31, 79 (1953).
- 666) Maske, H.: Beobachtungen über das Zink in den Langerhans'schen Inseln des Pankreas. *Zschr. Natforsch.* 8b, 96 (1953).
- 667) Maske, H.: Über die Beziehungen zwischen Insulin und Zink in den Langerhans'schen Inseln des Pankreas. *Experientia*, 11, 122 (1955).
- 668) Maske, H.: Über den topographischen Nachweis von Zink im Ammonshorn verschiedener Säugetiere. *Natwiss.* 42, 424 (1955).
- 669) Massart, L. u. R. Dufait: Fluoridhemmung und Metallaktivierung der Hefephosphatase. *Natwiss.* 27, 806 (1939).
- 670) Massart, L. u. L. Vandendriessche: Aktivierung und Hemmung der Phosphatasen. *Natwiss.* 28, 143 (1940).

- 671) Massart, L. u. R. Dufait: Über die KCN- und NaF-Hemmung der Gärung mit besonderer Berücksichtigung der Metalle als Aktivatoren der Fermente. Zschr.physiol.Chem.272, 157(1942).
- 672) Maurer, W. u. L. Reichenbach: Über die Bindung des organischen Jods im Serum. Natwiss.39,261(1952).
- 673) Maurer, W. u. E. R. Müller: Zur Frage der Transportfunktion einzelner Serum-Eiweiß-Fraktionen für die organischen Jodverbindungen des Serums. Biochem.Zschr.324, 325(1953).
- 674) Mawson, C. A. u. M. I. Fischer: Zinc Content of the Genital Organs of the Rat. Nature, 167,859(1951).
- 675) Mawson, C. A. u. M. I. Fischer: Zinc and Carbonic Anhydrase in Human Semen. Biochem.Jour.55,696(1953).
- 676) May, R.: Untersuchungen über den Fluorgehalt des Trinkwassers in bayerischen Kropfgebieten verschiedener Endemiestärke. Dissertation München 1939 .
- 677) Maynard, L. S. u. G. C. Cotzias: The Partition of Manganese Among Organs and Intracellular Organelles of Rats. Jour.Biol.Chem.214,489(1955).
- 678) Mayrhofer, A.: Biochemische Studien über das Vorkommen kleiner Mengen von Jod und Fluor im Organismus. Biochem.Zschr.295,302(1938).
- 679) Mazur, A. u. E. Shorr: The Identification of the Hepatic Vasodepressor Substance with Ferritin. Jour.Biol.Chem.175,771(1948).
- 680) Mazur, A. u. E. Shorr: A quantitative immunochemical Study of Ferritin. Jour.Biol.Chem.182,607(1950).
- 681) Mazur, A. a.all.: Chemical Properties of Ferritin. Jour.Biol.Chem.187,473(1950).
- 682) Mazur, A. a.all.: The Relation of Sulfhydryl Groups in Ferritin to its Vasodepressor Activity. Jour.Biol.Chem.187,485(1950).
- 683) Mazur, A. a.all.: Oxidation and Reduction of ferritin Sulfhydryl Disulfide Groups. Jour.Biol.Chem.187,497(1950).
- 684) Mazur, A. a.all.: The Mechanism of Iron Release from Ferritin. Jour.Biol.Chem.213,147(1955).

- 685) McCance, R.A. U.E.M. Widdowson: The fate of Strontium after intravenous Administration to normal Persons. *Biochem. Jour.* 33, 1822 (1939).
- 686) McCance, R.A. u.E.M. Widdowson: The Absorption and Excretion of Zinc. *Biochem. Jour.* 36, 692 (1942).
- 687) McCarthy, J.F. a.all.: The Substrate specificity and inhibition characteristics of two Copper-protein "Oxidases". *Jour. Biol. Chem.* 128, 455 (1939).
- 688) McClendon, J.F. u.A.C. Bratton: A new Method for Determination of Iodine in Blood. *Jour. Biol. Chem.* 123, 699 (1938).
- 689) McClendon, J.F. u.C.O. Rice: Blood Iodine by the McClendon-Bratton Method. *Proc. Am. Soc. Biol. Chem.* 32, 81 (1938).
- 690) McClendon, J.F. a.all.: Thyroid Hormone in Tissues. *Proc. Am. Soc. Biol. Chem.* 34, 64 (1940).
- 691) McClendon, J.F. u.W.C. Foster: Protein-Bound Iodine in Erythrocytes and Plasma. *Jour. Biol. Chem.* 154, 619 (1944).
- 692) McConnell, K.P.: Distribution and Excretion Studies in the Rat after a Single Subtoxic Subcutaneous Injection of Sodium Selenate Containing Radioselenium. *Jour. Biol. Chem.* 141, 427 (1941).
- 693) McConnell, K.P.: Respiratory Excretion of Selenium Studied with the Radioactive Isotope. *Jour. Biol. Chem.* 145, 55 (1942).
- 694) McConnell, K.P.: Passage of Selenium through the Mammary Glands of the white Rat. *Jour. Biol. Chem.* 173, 653 (1948).
- 695) McConnell, K.P. u.B.J. Cooper: Distribution of Selenium in Serum Proteins and Red Blood Cells after subcutaneous Injection. *Jour. Biol. Chem.* 183, 459 (1950).
- 696) McConnell, K.P. u.R.G. Martin: Biliary Excretion of Selenium in the Dog. *Jour. Biol. Chem.* 194, 183 (1952).
- 697) McConnell, K.P.: Excretion of Dimethyl Selenide by the Rat. *Jour. Biol. Chem.* 195, 277 (1952).
- 698) McConnell, K.P. u.E.J. van Loon: Distribution of Se^{75} in Serum Proteins. *Jour. Biol. Chem.* 212, 747 (1955).
- 699) McClure, F.J.: Fluorine in Dentin and enamel of sound and carious human teeth. *Jour. Dent. Research*, 27, 287 (1948).

- 700) McDonald, N.S. a.all.: The Skeletal Deposition of Non-Radioactive Strontium. Jour.Biol.Chem.188,137(1951).
- 701) McDonald, N.S. a.all.: Skeletal Deposition of Strontium and Lead. Jour.Biol.Chem.189,387(1951).
- 702) McDonald, N.S. a.all.: The Skeletal Deposition of Yttrium. Jour.Biol.Chem.195,837(1952).
- 703) McElroy, W.D. a.all.: Copper Metabolism. Baltimore 1950.
- 704) Mehrens, E.: Das Serum-Eisen als Schwangerschaftsdiagnostikum. Dissertation Kiel 1947.
- 705) Mende, I.: Histochemischer Nachweis von Zink im Knochen. Dissertation Leipzig 1939.
- 706) Menne, F.: Verdauung und Resorption. In: Lehnartz: Physiological and pathological Chemistry including Nutrition. (Fiat Review) Wiesbaden 1948. p.1.
- 707) Merten, R. u. A. Schmitz: Über eine Trennung von d-Aminosäureoxydase und d-Dipeptidasen. Natwiss.30,588 (1942).
- 708) Merten, R.: Zur Unterscheidung und Charakterisierung l- und d-Peptidspaltender Fermente. Angew.Chem.60,51 (1948).
- 709) Merz, K.W.: Grundlagen der Pharmakologie. Stuttgart 1944.
- 710) Metz, G.: Über die Wirkung löslicher Bariumsalze beim Pferde. Dissertation Berlin 1939.
- 711) Metzner, K.A.: Die Thallium-Intoxikation. Dissertation Frankfurt/Main 1938.
- 712) Meyer, F.W.: Entwicklungsphasen und Verlaufsformen des Alloxandibabetes. Zschr.Vit.Horm.Fermentforschg.3,438 (1950).
- 713) Meyer, K. u. M.M. Rapport: The Inhibition of Testicular Hyaluronidase by Heavy Metals. Jour.Biol.Chem.188, 485(1951).
- 714) Michaelis, L. a.all.: Ferritin. Jour.Biol.Chem.148,463 (1943).
- 715) Michaelis, L.: Ferritin and Apoferritin. Adv.Protein Chem.3,53(1947).
- 716) Mielke, H.G.: Das Serum-Eisen bei der Akuten Leukämie. Ärztl.Wschr.9,64(1954).

- 717) Millar, J.M. a.all.: Influence of Ethylene diamine tetraacetic Acid on the Excretion of ^{65}Zn by the Rat. Proc.Biochem.Soc.1955, p.38.
- 718) Mitchell, H.H. u.T.S.Hamilton: The Dermal Excretion under Controlled Environ-mental Conditions of Nitrogen and Minerals in Human Subjects. Jour.Biol.Chem.178,315 (1949).
- 719) Morrison, J.F.: The Purification of Aconitase. Biochem. Jour.56,99(1954).
- 720) Morrison, J.F.: Activity of Aconitase by Ferrous Ions. Biochem.Jour.58,685(1954).
- 721) Morton, M.E. u.I.L.Chaikoff: The in Vitro Formation of Thyroxine and Diiodotyrosine by Thyroid Tissue. Jour.Biol.Chem.144,565(1942).
- 722) Morton, M.E. a.all.: Inhibiting Effect of Inorganic Iodide on the Formation in Vitro of Thyroxine and Diiodotyrosine by surviving Thyroid Tissue. Jour.Biol.Chem.154,381(1944).
- 723) Moruzzi, G. u.G.Borgatti: Über die Einwirkung des Broms auf das Wachstum. Natwiss.26,443(1938).
- 724) Moruzzi, G.: Veränderung des Jod-gehaltes der Schilddrüse infolge Brombehandlung. Natwiss.26,788(1938).
- 725) Moruzzi, G.: Die Wirkung des Broms auf den Grundstoffwechsel des erwachsenen Tieres. Natwiss.28,286(1938).
- 726) Mühleck, M.: Cadmiumvergiftungen. Dissertation München 1940.
- 727) Müller, P.: Histochemisch nachweisbarer Eisengehalt in Leber, Milz und Niere beim Rind in verschiedenen Altersstufen. Dissertation Hannover 1940.
- 728) Munch-Petersen, S.: On Serum Copper in Angina Simplex and in Infectious Mononucleosis. Act.med.Scand.131, 588(1948).
- 729) Mutzenbecher, P.v.: Über die Bildung von Thyroxin aus Diiodotyrosin. Zschr.physiol.Chem.261,253(1939).
- 730) Myrman, G. u.O.Wilander: Inflammatory Anemia and Serum Iron Changes in Myocardial Infarction. Act.med.Scand.151,407(1955).
- 731) Naegeli, T.: Kropf- und Hyperthyreosefragen. Die Medizinische. Jg.1952, 467.

- 732) Nagel, G.: Über die Bestimmung von Kupfer, Blei und Zink in biologischen Materialien und das Vorkommen dieser Metalle in pflanzlichen Produkten und Lebensmitteln. Dissertation München 1939.
- 733) Negelein, E. u. T. Bücher: Photochemische Spaltung von Kohlenoxydmyoglobin. *Natwiss.* 29, 672 (1941).
- 734) Neilands, J. B. a. all.: Molybdenum in the Nutrition of the Rat. *Jour. Biol. Chem.* 172, 431 (1948).
- 735) Nell, W.: Die Bestimmung kleinster Brommengen in Organen. *Beitrg. klin. Chirurg.* 171, 206 (1940).
- 736) Nelson, J. M. u. C. R. Dawson: Tyrosinase. *Adv. Enzymol.* 4, 99 (1944).
- 737) Netter, H.: Physikalische Chemie in Biochemie und Physiologie. In: Lehnartz: *Physiological and pathological Chemistry including Nutrition.* (Fiat Review) Wiesbaden 1948, p. 179.
- 738) Neuber, G.: Grundlagen des Eisenstoffwechsels und praktische Erfahrungen mit der parenteralen und peroralen Eisentherapie. Dissertation Erlangen 1952.
- 739) Neuman, W. F. a. all.: The Distribution and Excretion of Injected Uranium. *Jour. Biol. Chem.* 173, 737 (1948).
- 740) Neuman, W. F. a. all.: The Deposition of Uranium in Bone. *Jour. Biol. Chem.* 175, 705; 175, 711; 175, 715 (1948); 179, 325; 179, 335; 179, 341 (1949).
- 741) Neuman, W. F. a. all.: A Note on the Failure of non isotopic Uranium to inhibit resorptive Processes in the Rat Femur. *Jour. Biol. Chem.* 182, 151 (1950).
- 742) Neuman, W. F. a. all.: The Surface Chemistry of Bone-Fluoride Deposition. *Jour. Biol. Chem.* 187, 655 (1950).
- 743) Neurath, H. u. G. de Maria: The Effect of Anions on the Activity of Carboxypeptidase. *Jour. Biol. Chem.* 186, 653 (1950).
- 744) Neuweiler, W.: Über die fetale Resorption von Kupfer aus der Placenta. *Klin. Wschr.* 21, 521 (1942).
- 745) Neuweiler, W.: Über die Eisenresorption in der Schwangerschaft. *Zbl. Gyn.* 66, 938 (1942).
- 746) Neuweiler, W.: Über den Einfluß des Vitamin C auf die Eisenresorption in der Gravidität. *Zbl. Gyn.* 67, 118 (1943).

- 747) Neuweiler, W.: Bemerkungen zur Frage einer Beeinflussung der Eisenresorption durch Vitamin C. Zbl.Gyn.72,761 (1950).
- 748) Neuweiler, W.: Über die Kupferausscheidung in die Frauenmilch bei Mastitis. Klin.Wschr.32,211(1954).
- 749) Nielsen, A.L.: On Serum Copper. Act.med.Scand.118,84; 118,87; 118,92; 118,432(1944).
- 750) Nielsen, A.L.: On Serum Copper. Act.physiol.Scand.7,271 (1944).
- 751) Noack, K.: Über Ionenaufnahme und Ionenfunktion. Angew.Chem.55,31(1942).
- 752) Norinder, E.: Kationenbestimmung im Gesamtblut. Biochem. Zschr.312,188(1942).
- 753) Norris, W.P. u.S.H.Cohn: The Effect of injected Radium on the alkaline Phosphatase Activity of Bone and Tissue. Jour.Biol.Chem.196,255(1952).
- 754) Nylander, G.: On the placental transfer of iron. Act.physiol.Scand.29,Suppl.107(1953).
- 755) Ochoa, S.: Preparation and Properties of Oxalsuccinic Acid. Jour.Biol.Chem.174,115(1948).
- 756) Ochoa, S. u.E.Weisz-Tabori: Oxalsuccinic Carboxylase. Jour.Biol.Chem.174,123(1948).
- 757) Ochoa, S.: Biosynthesis of Tricarboxylic Acids by Carbon Dioxide Fixation. Jour.Biol.Chem.174,133(1948).
- 758) Ochoa, S. a.all.: Enzymatic Synthesis of l-Malic Acid. Jour.Biol.Chem.187,863(1950).
- 759) Odenthal, F.: Die Behandlung der Thyreotoxikose mit Radiojod. In:Fellinger/Vetter:Radioaktive Isotope in Klinik und Forschung. Sonderbd.z.Strahlentherap.33, p. 128(1955).
- 760) Oeff, K. u. Mitarb.: I¹³¹ Clearance der normalen und pathologischen Magenschleimhaut. Klin.Wschr.33,59(1955).
- 761) Ohlmeyer, P. u.R.Dufait: Wirkung einseitiger Elektrodialyse auf Enzyme. Natwiss.29,672(1941).
- 762) Ohlmeyer, P.: Prostataphosphatase ein Metallprotein. Natwiss.30,508(1942).
- 763) Ohlmeyer, P. u.U.Olpp: Über organisch gebundenes Silizium im Tierkörper. Zschr.physiol.Chem.281,203(1944).

- 764) Ohlmeyer, P.: Über Phosphatase. Zschr. Natforschg. 1, 18 (1945).
- 765) Olson, K.B. a.all.: Trace Element Content of Cancerous and Noncancerous Human Liver Tissue. Science, NS. 119, 772 (1954).
- 766) Orten, J.M. u. M.C. Bucciero: The Effect of Cysteine, Histidine and Methionine on the Production of Polycythemia by Cobalt. Jour. Biol. Chem. 176, 961 (1948).
- 767) Osten, H.: Thalliumvergiftungen. Dissertation München 1940.
- 768) Otting, W.: Borsäurebestimmung in pflanzlichen und tierischen Produkten. Angew. Chem. 64, 670 (1952).
- 769) Overkamp, H.: Über die Serumeiserniedrigung bei Infektionskrankheiten. Klin. Wschr. 31, 53 (1953).
- 770) Palazzi, S.: Prophylaxe der Karies. Dtsch. Zahnärztl. Zschr. 7, 457 (1952).
- 771) Palmer, W.W. a.all.: The Microdetermination of Thyroxine in the Thyroid gland of the Newborn. Jour. Biol. Chem. 125, 615 (1938).
- 772) Pappenheimer, A.M.: Diphtheria Toxin. Jour. Biol. Chem. 167, 251 (1947).
- 773) Pappenheimer, A.M. u. E.D. Hendee: Diphtheria Toxin. Jour. Biol. Chem. 171, 701 (1947).
- 774) Parpart, A.K. a.all.: The Chemistry and Physiology of Growth. Princeton. 1949.
- 775) Patty, F.A. a.all.: Industrial Hygiene and Toxicology. New York, 1948.
- 776) Pau-Ying, W.: Untersuchungen über das Serumeisen und die Behandlung von Eisenmangelanämien. Dissertation Berlin 1939.
- 777) Peham, A.: Chemie des Lebens. Wien 1948.
- 778) Perkins, D.J.: A Study of the Amino-Acid Complexes Formed by Metals of Group II of the Periodic Classification. Biochem. Jour. 51, 487 (1952).
- 779) Perkins, D.J.: A Study on the Effect of Amino Acids Structure on the Stabilities of the Complexes Formed with Metals of Group II of the Periodic Classification. Biochem. Jour. 55, 649 (1953).

- 780) Perla, D.: The Prevention of toxic manifestations of an excess of Vitamin B₁ by Supplements of Manganese to the Diet. Science, NS. 89, 132 (1939).
- 781) Perlmann, G.E. u. R.M. Ferry: A note on the Separation of Kidney Phosphatases. Jour. Biol. Chem. 142, 513 (1942).
- 782) Peters, R.A. u. R.J. Rossiter: Thyroid and Vitamin B₁. Biochem. Jour. 33, 1140 (1939).
- 783) Petri, S. a. all.: On deficiency of antipernicious-anæmic principle in liver extract from swine after elective resection of the fundus of the stomach. Act. med. Scand. 109, 59 (1941).
- 784) Pfau, E.: Umfang und Bedeutung von Zink in der Nahrung. Dissertation Hamburg 1949.
- 785) Pfeil, E.: Die gewerbliche Bleibedingte Anämie. Angew. Chem. 53, 374 (1940).
- 786) Pinter, T. u. Mitarb.: Die Urease und ihre Aktivatoren. Biochem. Zschr. 325, 239 (1954).
- 787) Pitney, W.R. a. all.: The Vitamin B₁₂ Content of Electrophoretic Fractions of Liver Homogenates. Jour. Biol. Chem. 212, 117 (1955).
- 788) Plötner, K. u. H. Petzel: Über die Höhe der renalen Eisenausscheidung. Klin. Wschr. 32, 821 (1954).
- 789) Pohl, K.: Die Beeinflussung des Cholesterinstoffwechsels durch Jodgaben. Dissertation Bonn 1940.
- 790) Policard, A.: Réactions cytologiques à l'introduction pulmonaire expérimentale de particules de silicium metalloïdique. Experientia, 4, 113 (1948).
- 791) Polonowsky, M.: Medizinische Biochemie. Berlin 1951.
- 792) Portheine, F.: Zur Frage des quantitativen Bleinachweises im Blut. Klin. Wschr. 30, 83 (1952).
- 793) Portheine, F. u. H. Zimmermann: Erfahrungen und Ergebnisse bei der Bestimmung und Beurteilung des Bleigehaltes von 3000 Blutproben. Klin. Wschr. 33, 474 (1955).
- 794) Potter, V.R. a. all.: Anemia Studies with Dogs. Jour. Biol. Chem. 126, 155 (1938).
- 795) Prader, A.: Milz und Häminstoffwechsel. Experientia, 4, 153 (1948).

- 796) Prader, A. u. R. Schweizer: Serumeisen und Sexualhormone. *Experientia*, 6, 351 (1950).
- 797) Press, R. u. W. R. Fearon: Studies on the ultimate composition of biological Material. *Sci. Proc. Roy. Soc. Dublin*, NS. 22, 157 (1939).
- 798) Price, V. E. a. all.: The Separation of Dehydropeptidase and analogous L- and D-Peptidases. *Jour. Biol. Chem.* 181, 535 (1949).
- 799) Raadt, M. F. de: Der Eisenstoffwechsel beim Perniciosakranken. *Act. med. Scand.* 110, 376 (1942).
- 800) Rajewski, B. u. Mitarb.: Über die toxische Dosis bei Einatmung von Radium Emanation. *Natwiss.* 30, 489 (1942).
- 801) Rajewski, B. u. Mitarb.: Experimentelle Geschwulsterzeugung durch Radium Emanation. *Natwiss.* 31, 170 (1943).
- 802) Rammelmayer, M.: Über die Bedeutung des Kupfers im menschlichen Organismus. Dissertation München 1950.
- 803) Ramsay, W. N. M.: The Determination of Iron in Blood Plasma or Serum. *Biochem. Jour.* 53, 227 (1953).
- 804) Ramshorn, R.: Histochemischer Zinknachweis in Organen nach experimenteller Zinkvergiftung. Dissertation Leipzig 1939.
- 805) Ranzi, S. u. M. Falkenheim: Lithiumwirkung und Determination des Seeigelkeims. *Natwiss.* 26, 44 (1938).
- 806) Ranzi, S. a. all.: Effect of Lithium Cations on the Viscosity of Solutions of Proteins from Eggs and Embryos. *Experientia*, 4, 112 (1948).
- 807) Rasmussen, H.: Influence of the thyroid Hormone on Heart and Circulation. *Act. med. Scand.* Jg. 1941, Suppl. 115.
- 808) Ratje, W.: Zur Verminderung der Kariesanfälligkeit durch fluoridhaltiges Trinkwasser. *Dtsch. Zahnärztl. Zschr.* 7, 693 (1952).
- 809) Raven, C. P.: Lithium as a Tool in the Analysis of Morphogenesis in *Limnaea stagnalis*. *Experientia*, 8, 252 (1952).
- 810) Ravesteyn, A. H. van: Metabolism of Copper in man. *Act. med. Scand.* 118, 163 (1944).
- 811) Rebel, H. H.: Caries dentium: Hypothesen, Theorien und Tatsachen. *Dtsch. Zahnärztl. Zschr.* 7, 985 (1952).

- 812) Rebmann, L.: Beitrag zur Chemie der Silikose. Dissertation Erlangen 1939.
- 813) Rebuffat, P. u. J. Brachet: L'action du chlorure de lithium sur la viscosité et de la nucléohistone et des extraits d'embryones d'Amphibiens. *Experientia*, 3, 456 (1947).
- 814) Rechenberger, J. u. C. Pollack: Über das Gallereisen und seinen Nachweis am Menschen. *Zschr. physiol. Chem.* 281, 186 (1944).
- 815) Rechenberger, J.: Untersuchungen über die Altersabhängigkeit der Eisenresorption. *Zschr. Altersforsch.* 7, 109 (1953).
- 816) Rechenberger, J. u. G. Hevelke: Über den Eisengehalt verschiedener Darmabschnitte und seine Abhängigkeit vom Lebensalter. *Zschr. Altersforsch.* 7, 221 (1953).
- 817) Rechenberger, J. u. G. Hevelke: Die Tagesrhythmik des Serum-eisenspiegels in ihrer Abhängigkeit vom Lebensalter. *Zschr. Altersforsch.* 8, 343 (1954).
- 818) Rechenberger, J.: Über die Eisenbindungskapazität des Blutserums in den verschiedenen Lebensaltern. *Zschr. Altersforsch.* 9, 98 (1955).
- 819) Rechenberger, J.: Über das Manifestationsalter der Hämochromatose. *Zschr. Altersforsch.* 9, 238 (1955).
- 820) Reisberger, H.: Erfahrungen über Silikose in der anglo-amerikanischen Welt. Dissertation München 1949.
- 821) Renzo, E. C. De: Dietary requirement of molybdenum by the rat. *Natwiss.* 40, 251 (1953).
- 822) Richter, O.: Arsen in Kaminchenorganen. Dissertation Frankfurt/Main 1938.
- 823) Riehl, N.: Zum Mechanismus der Energiewanderung bei Oxydationsfermenten. *Natwiss.* 31, 590 (1943).
- 824) Riggs, D. S. a. all.: Investigations on the Nature of Blood Iodine. *Jour. Biol. Chem.* 143, 363 (1942).
- 825) Rimington, C.: Haems and Porphyrins in Health and Disease. *Act. med. Scand.* 143, 161; 143177 (1952).
- 826) Ritter, K. u. Mitarb.: Allgemeinstoffwechsel und Trijodthyronin. *Klin. Wschr.* 33, 743 (1955).

- 827) Roberts, E.: Estimation of Arginase Activity.
Jour. Biol. Chem. 176, 213 (1948).
- 828) Robinson, J. C.: A Simple Method for Determining Serum Copper. Jour. Biol. Chem. 179, 1103 (1949).
- 829) Roche, J. u. N. Thoni: Phosphatase alcaline. Adv. Enzymol. 10, 83 (1950).
- 830) Roche, J. u. R. Michel: Natural and artificial iodoproteins. Adv. Protein Chem. 6, 253 (1951).
- 831) Roeder, D.: Untersuchungen über den Stoffwechsel des Schmelzorgans. Natwiss. 34, 217 (1947).
- 832) Römpf, H.: Spurenelemente. Stuttgart 1954.
- 833) Röttger, I.: Beeinflussung des Blutbleispiegels und des Mineralgehaltes von Plasma und Erythrocyten durch Änderung des Säure-Basengleichgewichtes bei Normalpersonen. Dissertation Göttingen 1938.
- 834) Rohdewald, M.: Phosphorylase und Saccharose-Phosphorylase. Zschr. Vit. Horm. Fermentforsch. 3, 360 (1949).
- 835) Roholm, K.: Fluorvergiftung. Erg. inn. Med. 57, 822 (1939).
- 836) Rosenfeld, G.: Über die Entstehung von Hyperthyreosen nach Jodgebrauch. Dissertation Berlin 1939.
- 837) Rosenfeld, I. u. O. A. Beath: Metabolism of Sodium Selenate and Selenite. Jour. Biol. Chem. 172, 333 (1948).
- 838) Rosenfeld, I. u. C. A. Tobias: Distribution of Co^{60} , Cu^{64} and Zn^{65} in the Cytoplasma and Nuclei of Tissues. Jour. Biol. Chem. 191, 339 (1951).
- 839) Rosenmund, H.: Untersuchungen über die saure Phosphataseaktivität. Helv. med. Act., Suppl. A, 33 (1953).
- 840) Rothen, A.: Ferritin and Apoferritin in the Ultracentrifuge. Jour. Biol. Chem. 152, 679 (1944).
- 841) Rothlin, E. u. E. Undritz: Experimenteller Beitrag zum Eisenstoffwechsel. Helv. med. Act. 13, 460 (1946).
- 842) Rudra, M. N.: Die Rolle des Mangan bei der biologischen Ascorbinsäuresynthese. Biochem. Zschr. 301, 238 (1939).
- 843) Rudra, M. N.: Role of Manganese in the biological Synthesis of Ascorbic Acid. Nature, 153, 743 (1944).
- 843a) Rüttner, J. R. u. Mitarb.: Neue Ergebnisse tierexperimenteller Silikoseforschung. Natwiss. 39, 332 (1952).
- 844) Runge, P. A.: Pharmakologie. Hamburg 1946.

- 845) Ruppel, W.: Kobalt als Antianämicum. Ther. Gegwart. 90, 294 (1951).
- 846) Sadasivan, V.: Studies on the Biochemistry of Zinc. Biochem. Jour. 48, 527; 49, 186 (1951); 52, 452 (1952).
- 847) Sainsbury, H.: Dental Fluorosis. Arch. Dis. Childh. 21, 115 (1946).
- 848) Salera, U. u. Mitarb.: Die Eisenaufnahme der Normoblasten in Bezug auf ihre Reifungsaktivität. Experientia, 11, 227 (1955).
- 849) Salter, W. T.: The Chemistry and Physiology of the Thyroid Hormone. In: Pincus/Thimann: The Hormones. New York, 1948, Vol. 2, p. 181.
- 850) Salter, W. T.: The Control of Thyroid Activity. In: Pincus/Thimann: The Hormones. New York, 1948. Vol. 2, p. 301.
- 851) Sanger, F.: The Terminal Peptides of Insulin. Biochem. Jour. 45, 563 (1949).
- 852) Sanger, F.: The Amino-acid Sequence in the Phenylalanyl Chain of Insulin. Biochem. Jour. 49, 81; 49, 463 (1951).
- 853) Sanger, F.: The Amino-acid Sequence in the Glycyl Chain of Insulin. Biochem. Jour. 53, 353 (1953).
- 854) Sanger, F. a. all.: The Amide Groups of Insulin. Biochem. Jour. 59, 509 (1955).
- 855) Saouchuck, W. B. u. W. D. Armstrong: Metabolic Turnover of Fluoride by the skeleton of the Rat. Jour. Biol. Chem. 193, 575 (1951).
- 856) Sauerwein, E.: Das Spaltungsvermögen einiger Karieskeime. Dtsch. Zahnärztl. Zschr. 7, 73 (1952).
- 857) Sauerwein, E.: Die bakteriostatische, enzymhemmende und säureresistenzsteigernde Wirkung des Natriumfluorids. Dtsch. Zahnärztl. Zschr. 10, 908 (1955).
- 858) Schaaf, E.: Der Arsengehalt des Meerschweinchens. Zschr. physiol. Chem. 280, 65 (1944).
- 859) Schachner, H. a. all.: The Effect of Cytochrome Oxidase Inhibitors on the Formation in Vitro of Thyroxine and Diiodotyrosine by Thyroid Tissue. Jour. Biol. Chem. 151, 191 (1943).
- 860) Schadt, E.: Eisenstoffwechselstudien. Dissertation Jena 1940.

- 861) Schäfer, H.: Bestimmung von kleinsten Radium-Ablagerungen im Körpergewebe Radium-vergifteter. Natwiss. 31, 383 (1943).
- 862) Schäfer, K.H.: Zur Pathogenese der Infektanämie, insbesondere ihre Beziehungen zum Eisenstoffwechsel des wachsenden Organismus. Klin.Wschr. 19, 590 (1940).
- 863) Schäfer, K.H.: Untersuchungen über den exogenen Eisenstoffwechsel bei fieberhaften Infekten im Kindesalter. Klin.Wschr. 19, 979 (1940).
- 864) Schäfer, K.H.: Gewebeeisenstoffwechsel und Hämoglobinbildung bei Infektionen. Klin.Wschr. 22, 98 (1943).
- 865) Schäfer, K.H.: Neuere Erkenntnisse auf dem Gebiete des kindlichen Eisenstoffwechsels. Ärztl.Wschr. 1/2, 577 (1947).
- 866) Schäfer, K.H. u. Boenecke: Die neurovegetative Lenkung des Eisenstoffwechsels. Klin.Wschr. 27, 177 (1949).
- 867) Schäfer, K.H.: Der Eisenstoffwechsel des wachsenden Organismus. Erg.inn.Med. NF. 4, 706 (1953).
- 868) Schäfer, K.H. u. A. Breyer: Experimentelle Untersuchungen zur Frage der Eisenresorption im Infekt. Klin.Wschr. 34, 54 (1956).
- 869) Schairer, E. u. J. Rechenberger: Das Leber-^{172, 335} und Milzeisen bei Mann und Frau in verschiedenen Lebensalter⁶⁰. Arch.path.Anat.Physiol. 315, 309 (1948).
- 870) Schairer, E. u. J. Rechenberger: Über den Eisenstoffwechsel bei Mutter und Kind. Zschr.Gebh.Gyn. 130, 181 (1949).
- 871) Schapura, G. u. J.C. Dreyfus: Sur une fraction nouvelle de fer musculaire. Compt.rend.Soc.Biol.Paris. 141, 155 (1947).
- 872) Scharrer, K.: Spurenelemente. In: Kuhn: Biochemistry (Fiat Review). Wiesbaden 1948, Vol. 4, p. 153.
- 873) Scharrer, K.: Die biochemischen Grundlagen der Tierernährungslehre. Stuttgart 1950.
- 874) Scharrer, K.: Biochemie der Spurenelemente. Berlin 1955.
- 875) Scheid, H.E. u. B.S. Schweigert: Liberation and Microbiological Assay of Vitamin B₁₂ in Animal Tissue. Jour. Biol.Chem. 193, 299 (1951).

- 876) Scheminzky, F.: Die natürliche Radioaktivität in der Balneologie. In: Fellingner/Vetter: Radioaktive Isotope in Klinik und Forschung. Sonderbd. z. Strahlentherap. 33, p. 43 (1955).
- 877) Schindler, O.: Isolierung und Versuche zur Konstitutionsaufklärung von Vitamin B₁₂. Zschr. Vit. Horm. Fermentforschg. 5, 66 (1952).
- 878) Schlechter, M.: Experimentelle Untersuchungen über die Ausscheidungsgröße des Thalliums in verschiedenen Körperflüssigkeiten. Dissertation Freiburg/Breisgau 1938.
- 879) Schlipköter, H.W.: Elektronenoptische Untersuchungen von Gewebeschnitten aus silikotischen Granulomen. Klin. Wschr. 33, 54 (1955).
- 880) Schmid, J.: Der Resorptionsnachweis von Blei nach perkutaner Anwendung bleihaltiger Salben. Dissertation München 1939.
- 881) Schmid, R. u. J. Winkler: Über die cutane Kupferresorption aus einer Kupfer enthaltenden Salbe. Klin. Wschr. 17, 559 (1938).
- 882) Schmid, R.: Zur Bleiresorption der menschlichen Haut aus natürlichen und künstlichen Fettsalben. Klin. Wschr. 21, 158 (1942).
- 883) Schmidt, H.G.: Die Kupferbestimmung im Blutserum. Biochem. Zschr. 302, 256 (1939).
- 884) Schmidt, H.J.: Fluor medikation und Blut. Med. Mschr. 6, 429 (1952).
- 885) Schmidt, H.J.: Neuere Erkenntnisse über das Fluorproblem. Dtsch. Zahnärztl. Zschr. 7, 258 (1952); 8, 504 (1953).
- 886) Schmidt, H.J.: Fluor und Inkretsystem. Dtsch. Zahnärztl. Zschr. 8, 794 (1953).
- 887) Schmidt, H.J.: Fluor, Magnesium, Vitamin C u. a.. Dtsch. Zahnärztl. Zschr. 9, 15 (1954).
- 888) Schmidt, H.J.: Sammelreferate (zum Fluor-Caries-Problem) aus dem anglo-amerikanischen Schrifttum. Dtsch. Zahnärztl. Zschr. 7, 285 (1952); 8, 440; 8, 504; 8, 1205 (1953); 9, 699; 9, 1368 (1954); 10, 579 (1955).

- 889) Schmidt, M.B.: Störungen des Eisenstoffwechsels und ihre Folgen. *Erg.allg.Path.path.Anat.* 35, 105 (1940).
- 890) Schneider, W.C. u. V.R. Potter: The Assay of Animal Tissues for Respiratory Enzymes. *Jour.Biol.Chem.* 149, 217 (1943).
- 891) Schöberl, A.: Grüngefärbte menschliche und tierische Haare. *Natwiss.* 34, 217 (1947).
- 892) Schou, M. a. all.: Inhibition and Activation of Glutamate and Aspartate Transferases. *Jour.Biol.Chem.* 192, 677 (1951).
- 893) Schrader, G.: Der quantitative Bleinachweis im Trinkwasser und im Blut. *Klin.Wschr.* 28, 759 (1950).
- 894) Schrinner, N.: Biologische Wirkungen des Fluors, insbesondere auf die Zähne, im ausländischen Schrifttum der Jahre 1939-1949. Dissertation Würzburg 1950.
- 895) Schröder, H. u. M. Braun-Stappenbeck: Vitamin C Gehalt des Blutes und Serumeisenspiegel. *Klin.Wschr.* 20, 979 (1941).
- 896) Schubert, D.: Die Bedeutung des Kupfers bei Tumorstadium und Infektionsgeschehen. Dissertation München 1940.
- 897) Schubert, G. u. Mitarb.: Tierexperimentelle Indikatoruntersuchungen mit radioaktivem Kupfer. *Natwiss.* 31, 589 (1943).
- 898) Schubert, G. u. W. Riezler: Indikator-Untersuchungen mit Radiokupfer beim Menschen. *Klin.Wschr.* 24/25, 304 (1947).
- 899) Schubert, G. u. Mitarb.: Tierexperimentelle Indikatoruntersuchungen mit Radiokupfer bei der Tuberkulose. *Klin.Wschr.* 26, 493 (1948).
- 900) Schubert, G. u. Mitarb.: Indikatoruntersuchungen mit Radiokupfer bei der alimentären Rattenanämie. *Klin.Wschr.* 26, 555 (1948).
- 901) Schubert, J. a. all.: Plutonium and Yttrium Content of the Blood, Liver and Skeleton of the Rat after intravenous Administration. *Jour.Biol.Chem.* 182, 635 (1950).
- 902) Schubert, J. u. H. Wallace: The Effect of Zirconium and Sodium Citrate on the Distribution and Excretion of Thorium and Radiostrontium. *Jour.Biol.Chem.* 183, 157 (1950).

- 903) Schubert, J. u. M. R. White: The Effect of Zirconium on the Excretion and Distribution of Plutonium and Yttrium. Jour. Biol. Chem. 184, 191 (1950).
- 904) Schuchard, E. u. M. Knoch: Elektronenmikroskopische Befunde am Glaskörper des Auges. Natwiss. 37, 426 (1950).
- 905) Schütte, E.: Mineralstoffwechsel und Wasserhaushalt. In: Lehnartz: Physiological and pathological Chemistry including Nutrition. (Fiat Review) Wiesbaden 1948, p. 89.
- 906) Schulemann, W.: Zum heutigen Stand der Carcinomforschung. Angew. Chem. 53, 342 (1940).
- 907) Schulenburg, G.: Über die Abhängigkeit des Bleigehaltes weicher Gewebe vom Organblutgehalt und der Höhe des Blutbleispiegels. Dissertation München 1939.
- 908) Schulemann, J.: Studies on the Metabolism of Thiourea. Jour. Biol. Chem. 186, 717 (1950).
- 909) Schulten, H.: Lehrbuch der klinischen Hämatologie. Leipzig 1943.
- 910) Schultz, J. u. H. B. Lewis: The Excretion of Volatile Selenium Compounds after the Administration of Sodium Selenite. Jour. Biol. Chem. 133, 199 (1940).
- 911) Schultze, M. O.: The Effect of Deficiencies in Copper and Iron on the Cytochrome Oxidase of Rat Tissues. Jour. Biol. Chem. 129, 729 (1939).
- 912) Schultze, M. O. u. S. J. Simmons: The Use of Radioactive Copper in Studies on Nutritional Anemia of Rats. Jour. Biol. Chem. 142, 97 (1942).
- 913) Schuster, H.: Untersuchungen bei Manganarbeitern. Dissertation Jena 1939.
- 914) Schwaibold, J. u. Mitarb.: Eine Methode zur Bestimmung kleinster Mengen von Zinn. Biochem. Zschr. 306, 113 (1940).
- 915) Schwaibold, J. u. A. Lesmüller: Das Vorkommen von Kupfer, Blei und Zink in tierischen Materialien und Lebensmitteln. Vorratspfl. u. Lebensmittelforschung 4, 100 (1941).
- 916) Schwantke, J.: Über Blutgerinnung. Angew. Chem. 51, 626 (1938).
- 917) Schwartz, T. B. u. F. L. Engel: The Adrenal Cortex and Serum Peptidase Activity. Jour. Biol. Chem. 180, 1047 (1949).

- 918) Schwarz, R.: Die physiologische Bedeutung der Spurenelemente. *Ärztl. Wschr.* 1/2, 743 (1947).
- 919) Schweigart, H.A.: Vitamine und Hormone. Hannover 1948.
- 920) Schwiegk, H. u. Mitarb.: Lehrbuch der inneren Medizin. Berlin 1949.
- 921) Schwiegk, H. u. N.Lang: Kobalt. In: Schwiegk: Künstliche radioaktive Isotope in Physiologie, Diagnostik und Therapie. Berlin 1953. p.478.
- 922) Schwietzer, C.H.: Eisen, Eiweiß, Hämochromatose. *Verh.Dtsch.Ges.inn.Med.* 58, 768 (1952).
- 923) Scott, D.A. u. A.M.Fisher: Carbonic Anhydrase. *Jour.Biol.Chem.* 144, 371 (1942).
- 924) Scott, J.K. a.all.: The Effect of added Carrier on the Distribution and Excretion of soluble Be⁷. *Jour.Biol.Chem.* 182, 291 (1950).
- 925) Scott, K.G. a.all.: The Metabolism of Americium in the Rat. *Jour.Biol.Chem.* 175, 691 (1948).
- 926) Scott, K.G. a.all.: The Metabolism of Plutonium in Rats. *Jour.Biol.Chem.* 176, 283 (1948).
- 927) Scott, K.G. a.all.: The Metabolism of Curium in the Rat. *Jour.Biol.Chem.* 177, 325 (1949).
- 928) Scott, R.B.: The Iron Deficiency Anaemias. *Lancet*, 235, 549 (1938).
- 929) Segschneider, P.: Das Verhalten des Serumkupfers bei der gesunden nichtschwangeren und schwangeren Frau. *Zschr.Gebh.Gyn.* 130, 181 (1949).
- 930) Seidel, F.: Geschichtliche Linien und Problematik der Entwicklungsphysiologie. *Natwiss.* 42, 275 (1955).
- 931) Seitz, L.: Grundlagenforschung der normalen und toxischen Schwangerschaft. In: Seitz/Amreich: Biologie und Pathologie des Weibes. Berlin 1951, Vol.8, p.603.
- 932) Seydel, H.: Über die Wirkung seltener Erden auf das isolierte Meerschweinchenherz. Dissertation Hamburg 1939.
- 933) Shacter, B.: Serum Catecholase. *Jour.Biol.Chem.* 184, 697 (1950).

- 934) Sheline, G.E. a.all.: Studies on the Metabolism of Zinc with the Aid of its Radioactive Isotop. Jour.Biol. Chem.149,139(1943).
- 935) Siebert, G. u. Mitarb.: Über Vitamin B₁₂ und Kobalt in Zellkernen. Biochem.Zschr.321,543(1951).
- 936) Siedel, W. u. Mitarb.: Promesobilifuscin, ein neues physiologisches Abbauprodukt des Blutfarbstoffes. Natwiss. 35,316(1948).
- 937) Sigurjonson, J.: Determination of Iodine in Sheep Thyroid. Biochem.Jour.32,945(1938).
- 938) Sizer, I.W. u. J.F.Fennessey: The Influence of Copper and Gold on the Oxidation of Invertase and Pepsin. Jour.Biol.Chem.188,351(1951).
- 939) Sjöberg, S.G.: Vanadium Pentoxide Dust. Act.med.Scand. Suppl.238,(1950).
- 940) Skanse, B.: Radioactive Iodine: Its Use in Studying the Urinary Excretion of Iodine by Humans in Various States of Thyroid Function. Act.med.Scand.131,251(1948).
- 941) Skanse, B.: Radioactive Iodine in the Diagnosis of thyroid disease. Act.med.Scand.Suppl.235(1949).
- 942) Skouge, E.: Klinische und experimentelle Untersuchungen über das Serumeisen. Skrift.Norsk.Vid.-Akad.Oslo, I.Mat.-Natv.Kl. 1939, Nr.7.
- 943) Slyke, D.D.van, u. R.M.Archibald: Gasometric and Photometric Measurement of Arginase Activity. Jour.Biol.Chem. 165,293(1946).
- 944) Smith, E.L. u. M.Bergmann: The Peptidases of Intestinal Mucosa. Jour.Biol.Chem.153,627(1944).
- 945) Smith, E.L.: Presence of Cobalt in the Anti-Pernicious Anaemia Factor. Nature, 162,144(1948).
- 946) Smith, E.L.: Studies on Dipeptidases. Jour.Biol.Chem. 176,9; 176,21(1948).
- 947) Smith, E.L. u. H.T.Hanson: Pancreatic Carboxypeptidase; A Metal Protein. Jour.Biol.Chem.176,997(1948).
- 948) Smith, E.L.: The Specificity of certain Peptidases. Adv.Enzymol.12,191(1951).
- 949) Smith, E.L. a.all.: B₁₂ Vitamines (Cobalamins). Biochem.Jour.52,389; 52,395(1952).

- 950) Smith, E.L. u. D.H. Spuckman: Leucine Amino-peptidase.
Jour. Biol. Chem. 212, 271 (1955).
- 951) Smith, P.K. a. all.: The Permeability of Human Erythrocytes to Radioactive Chloride, Bromide and Iodide.
Jour. Biol. Chem. 141, 555 (1941).
- 952) Sobel, A.E. a. all.: The Biochemical Behavior of Lead.
Jour. Biol. Chem. 132, 239 (1940).
- 953) Sobel, A.E. u. M. Burger: The Influence of Calcium, Phosphorus and Vitamin D on the Removal of Lead from Blood and Bone. Jour. Biol. Chem. 212, 105 (1955).
- 954) Soisalo, P.: Blood Iodine and Thyroid Function.
Act. med. Scand. 133, 186 (1949).
- 955) Sollmann, T.: A Manual of Pharmacology. Philadelphia 1949.
- 956) Souci, S.W.: Chemie und Physik des reinen Wassers. München 1952.
- 957) Speck, J.F.: The Effect of Cations on the Decarboxylation of Oxalacetic Acid. Jour. Biol. Chem. 178, 315 (1949).
- 958) Spiess, R.: Der Eisengehalt im menschlichen Knochen.
Dissertation Tübingen 1952.
- 959) Spira, L.: Some Sources of Intake and Methods of Elimination of Fluorine. Act. med. Scand. 130, 78 (1948).
- 960) Spitzzy, H. u. H. Skrube: Die mikrochemische Bestimmung des Jodgehaltes im Augenkammerwasser. Biochem. Zschr. 324, 60 (1953).
- 961) Sprott, W.E. u. N.F. MacLagan: Metabolism of Thyroid Hormones. Biochem. Jour. 59, 288 (1955).
- 962) Stappenbeck, M.: Die Beeinflussung des Serumkupferspiegels durch Proteinkörper und fiebererregende Stoffe.
Dissertation Jena 1940.
- 963) Stekol, J.A. u. K. Weiss: Vitamin B₁₂ and Growth of Rats.
Jour. Biol. Chem. 186, 343 (1950).
- 964) Stepp, W. u. Mitarb.: Die Vitamine und ihre klinische Anwendung. Stuttgart 1944.
- 965) Stern, P. u. Mitarb.: Beitrag zur Frage der Eisenresorption. Experientia, 10, 227 (1954).
- 966) Stickland, L.H.: The Activation of Phosphoglucomutase by Metal Ions. Biochem. Jour. 44, 190 (1949).

- 967) Stimmel, B.F.: The Effect of Zinc-Hydrochloric Acid Hydrolysis on the Estrogens in Human Urin. Jour.Biol.Chem. 178,217(1949).
- 968) Stock, A.: Quecksilber, ein besonders starkes und tückisches Gift. Forschg.Fortschr.16,270(1940).
- 969) Stock, A.: Der Quecksilbergehalt des menschlichen Organismus. Biochem.Zschr.304,73(1940); 316,108(1944).
- 970) Stodtmeister, R. u.P.Büchmann: Moderne Eisentherapie. Stuttgart 1943.
- 971) Stöckl, W.: Die Verteilung des Aluminiums im Blute von Pferd, Rind und Schwein. Zschr.physiol.Chem.289,107 (1952).
- 972) Stoll, A.: Einführung in die Chemie der Hämine. Experientia, 4,6(1948).
- 973) Stolz, E. a.all.: The Rôle of the Cytochromes in the Action of "Indophenoloxydase". Jour.Biol.Chem.124,733 (1938).
- 974) Stork, H.: Zur Pharmakologie des Lithiums. Dissertation Hamburg 1946.
- 975) Straub, J.: Über den normalen Bromgehalt des menschlichen Blutes. Biochem.Zschr.303,398(1940).
- 976) Straube, G. u.H.Beck: Zur Frage des mikroanalytischen Bleinachweises in Körperflüssigkeiten. Klin.Wschr.18,356 (1939).
- 977) Straube, G.: Der Bleigehalt im Blut und Liquor cerebrospinalis bei experimenteller Bleivergiftung. Klin.Wschr.26,595(1948).
- 978) Studer, A.: Zur Frage der Hemmung des Thiouracilkropfes der Ratte. Experientia, 5,362(1949).
- 979) Stuhlfauth, K.: Der Einfluß des Vitamin B₁₂ auf den Blutlävulosespiegel. Klin.Wschr.31,312(1953).
- 980) Sturgis, C.C.: Hematology. Springfield, Ill. 1948.
- 981) Sturm, A. u.W.Wernitz: Hormonjod im Gehirn. Klin.Wschr. 34,93(1956).
- 982) Stutzer, I.M.: Thalliumvergiftung und Schwangerschaft. Zbl.Gyn.69,811(1947).
- 983) Stybalkowski, E.: Beitrag zur Kobaltpolycythämie. Dissertation Freiburg/Breisg. 1939.

- 984) Summer, J.B. u.A.L.Dounce: Catalase. Jour.Biol.Chem.127, 439(1939).
- 985) Summer, J.B.: The chemical Nature of Catalase. Adv.Enzymol.1,163(1941).
- 986) Summer, J.B. u.G.F.Somers: Chemistry and methods of enzymes. New York, 1947.
- 987) Swendseid, M.E. a.all.: The intracellular Distribution of Vitamin B₁₂. Jour.Biol.Chem.190,791(1951).
- 988) Szép, Ö.: Weitere Beiträge zur Kenntnis des Quecksilbergehaltes des menschlichen Körpers. Biochem.Zschr.307, 79(1940).
- 989) Szép, Ö.: Zur Methodik der Arsenbestimmung in Haaren und Nägeln. Zschr.physiol.Chem.267,29(1941).
- 990) Tadewald, H.: Beitrag zur Toxizität organischer Salze seltener Erden. Dissertation Hamburg 1939.
- 991) Taeger, H.: Über die Bewertung des Bleigehaltes von Blut, Stuhl und Urin. Erg.inn.Med.54,459(1938).
- 992) Takács, L. u.A.Fekete: Über die Wirkung von Methylthiouracil auf die erythropoetische Funktion der Schilddrüse. Zschr.Vit.Horm.Fermentforsch.4,235(1951).
- 993) Takeda, Y. u.M.Hara: Significance of Ferrous Ion and Ascorbic Acid in the Operation of the Tricarboxylic Acid Cycle. Jour.Biol.Chem.214,657(1955).
- 994) Talbot, N.B. a.all.: The Colorimetric Estimation of Protein-Bound Serum Iodine. Jour.Biol.Chem.153,479(1944).
- 995) Tartler, G.: Die akute Bleivergiftung. Habilit. Halle-Wittenberg, 1941.
- 996) Tartler, G.: Die akute Bleivergiftung. Arch.Hyg.Bakt.125, 273(1941).
- 997) Tauber, H.: The Chemistry and Technology of enzymes. New York, 1949.
- 998) Taurog, A. u.I.L.Chaikoff: The Relation of the Thyroxine Content of the Thyroid Gland and of the Level of Protein-Bound Iodine of Plasma to Iodine Intake. Jour. Biol.Chem.165,217(1946).
- 999) Taurog, A. u.I.L.Chaikoff: The Metabolic Interrelations of Thyroxine and Diiodotyrosine in the Thyroid Gland. Jour.Biol.Chem.169,49(1947).

- 1000) Taurog, A. a.all.: The Mechanism of Iodine Concentration by the Thyroid Gland. Jour.Biol.Chem.171,189(1947).
- 1001) Taurog, A. u.I.L.Chaikoff: On the Nature of Plasma Iodine. Jour.Biol.Chem.171,439(1947).
- 1002) Taurog, A. u.I.L.Chaikoff: The Nature of the Circulating Thyroid Hormone. Jour.Biol.Chem.176,639(1948).
- 1003) Taurog, A. a.all.: On the Occurrence of Moniodotyrosine in the Thyroid Gland. Jour.Biol.Chem.178,997(1949).
- 1004) Taurog, A. a.all.: The Moniodotyrosine Content of the Thyroid Gland. Jour.Biol.Chem.184,83(1950).
- 1005) Taurog, A. a.all.: The Nature of Plasma Iodine. Jour.Biol.Chem.184,99(1950).
- 1006) Taurog, A. a.all.: I¹³¹ labeled L-Thyroxine. Jour.Biol.Chem.191,29; 191,677(1951); 194,183(1952).
- 1007) Taurog, A. a.all.: Conversion of Inorganic I¹³¹ to Organic I¹³¹ by Cell-free Preparations of Thyroid Tissue. Jour.Biol.Chem.213,119(1955).
- 1008) Tepe, H.J.: Zur Frage der renalen Eisenausscheidung. Klin.Wschr.31,863(1953).
- 1009) Tepe, H.J.: Schlußbemerkungen zur Frage der renalen Eisenausscheidung. Klin.Wschr.33,284(1955).
- 1010) Teunissen, P.H.: Ionenreihen in der Kolloidchemie und Biologie. Angew.Chem.51,840(1938).
- 1011) Thedering, F.: Zur vegetativen Steuerung des Serumeisens. Klin.Wschr.27,496(1949).
- 1012) Thedering, F.: Wird die Eisenresorption durch Vitamin C meßbar beeinflusst? Dtsch.Med.Wschr.74,921(1949).
- 1013) Thedering, F. u.R.Beck: Störungen der Eisenverdauung und Eisenresorption als pathogenetische Faktoren der hypochromen Anämie. Klin.Wschr.31,127(1953).
- 1014) Theorell, H.: Die chemische Konstitution des Cytochrom c. Angew.Chem.51,741(1938).
- 1015) Theorell, H. u.B.Swedín: Mangan als Aktivator der Dioxymaleinsäureoxydase. Natwiss.27,95(1939).
- 1016) Theorell, H.: Untersuchungen über Cytochrome, Peroxydasen, Katalasen. Erg.Enzymforschg.9,231(1943).
- 1017) Theorell, H.: Konstitution und Wirkung einiger Häminproteide. Mittlg.natforsch.Ges.Bern,NF.1,73(1944).

- 1018) Theorell, H.: Über die Wirkungsweise der Katalasen.
Experientia, 4, 109 (1948).
- 1019) Thiele, W.: Hyperthyreose und Vitamin A. Münchner Med.
Wschr. 88, 881 (1941).
- 1020) Thomas, P.: Manuel de Biochimie. Paris 1946.
- 1021) Thomsen, G.: Der Kupferstoffwechsel. Dissertation
Mainz 1950.
- 1022) Tint, H. u. W. Reiss: Studies on the Purity and Specificity of Cytochrome c. Jour. Biol. Chem. 182, 397 (1950).
- 1023) Tischendorf, W.: Makrocytäre Anämien. Stuttgart 1949.
- 1024) Todd, A. u. A. W. Johnson: Die Struktur des Vitamin B₁₂.
Angew. Chem. 67, 428 (1955).
- 1025) Todt, H.: Klinische Eisenstoffwechseluntersuchungen.
Dissertation Jena 1939.
- 1026) Tötterman, L. E.: Vitamin C and Iron Metabolism.
Act. med. Scand. Suppl. 230 (1949).
- 1027) Tompsett, S. L.: The Determination of Lead in Biological Materials. Biochem. Jour. 33, 1237 (1939).
- 1028) Tompsett, S. L.: The Influence of Certain Constituents of the Diet upon the absorption of Lead from the Alimentary Tract. Biochem. Jour. 33, 1237 (1939).
- 1029) Tompsett, S. L.: The Iron of the Plasma. Biochem. Jour. 34, 959 (1940).
- 1030) Tompsett, S. L.: Factors influencing the Absorption of Iron and Copper from the Alimentary Tract.
Biochem. Jour. 34, 961 (1940).
- 1031) Tompsett, S. L. u. A. B. Anderson: The Plasma-cell Partition of Blood-Lead. Biochem. Jour. 35, 48 (1941).
- 1032) Tong, W. a. all.: Non-Thyroglobulin Iodine of the Thyroid Gland. Jour. Biol. Chem. 191, 665 (1951).
- 1033) Tong, W. a. all.: Nature of Plasma Iodine following Destruction of the Rat Thyroid with I¹³¹. Jour. Biol. Chem. 195, 407 (1952).
- 1034) Tracy, A. u. J. McPheat: Spectrographic Determination of Lead in Blood. Biochem. Jour. 37, 683 (1943).
- 1035) Traina, V.: Vitamin B₁₂ and Histamine. Nature, 165, 439 (1950).
- 1036) Trevorrow, V.: Studies on the Nature of Iodine in Blood. Jour. Biol. Chem. 127, 737 (1939).

- 1037) Tria, E. u. G. Fabriani: Le sostanze minerali del succo pancreatico umano. Atti del Reale Accad. d'Italia, Rendiconti. Serie 7, Vol. 2, p. 381 (1940).
- 1038) Tsou, C. L.: On the Cyanide Inactivation of Succinic Dehydrogenase. Biochem. Jour. 49, 512 (1951).
- 1039) Tupper, R. a. all.: Some Observations on the Zinc in Carbonic Anhydrase. Biochem. Jour. 50, 429 (1952).
- 1040) Uhlig, W. D.: Über den Bleigehalt der Galle. Dissertation Leipzig 1942.
- 1041) Underwood, E. J. u. C. A. Elvehjem: Is Cobalt of any Significance in the Treatment of Milk Anemia with Iron and Copper? Jour. Biol. Chem. 124, 419 (1938).
- 1042) Undritz, E.: Hämatologische Tafeln. Nürnberg 1952 (Sandoz).
- 1043) Urbain, A. u. Mitarb.: Action du zinc sur les effets de la testostérone et des prolanes. Compt. rend. Acad. Sci. Paris, 207, 941 (1938).
- 1044) Urban, J.: Über die Bedeutung von Spurenelementen im Wasser. Dissertation Erlangen 1954.
- 1045) Vallee, B. L. u. J. G. Gibson: The Zinc Content of normal Human Whole Blood, Plasma, Leucocytes and Erythrocytes. Jour. Biol. Chem. 176, 445 (1948).
- 1046) Vanotti, A.: L'élimination rénale du fer. Schweiz. med. Wschr. 77, 79 (1947).
- 1047) Vanotti, A.: Eisenstoffwechsel. In: Schwegk: Künstliche radioaktive Isotope in Physiologie, Diagnostik und Therapie. Berlin, 1953. p. 465.
- 1048) Vanotti, A.: Über die Anwendung des radioaktiven Jods. In: Fellinger/Vetter: Radioaktive Isotope in Klinik und Forschung. Sonderbd. z. Strahlentherap. 33, 96 (1955).
- 1049) Veiga Salles, J. B. u. S. Ochoa: The "Malic" Enzyme of Pig Liver. Jour. Biol. Chem. 187, 849 (1950).
- 1050) Vertán, E.: Die Heilwirkung getrockneter Schilddrüsenpräparate auf den Kropf. Klin. Wschr. 19, 250 (1940).
- 1051) Verzář, F.: Lehrbuch der inneren Sekretion. Liestal 1948.
- 1052) Videbaek, A. u. G. Alsted: Serum Iron in Scurvy. Act. med. Scand. 114, 403 (1943).
- 1053) Viducis, N.: Die Bedeutung des Fluor bei der Entwicklung und Bekämpfung des Karies. Dissertation Münster 1949.

- 1054) Viermetz, L.: Untersuchungen über die Ablagerung von Arsen im Knochengewebe. Dissertation Leipzig 1940.
- 1055) Vikbladh, I.: Studies on Zinc in blood.
Scand.Jour.Clin.Lab.Invest.Suppl.2(1951).
- 1056) Vincke, E.: Die blutgerinnungshemmende Wirkung der seltenen Erden. Zschr.physiol.Chem.272,65(1942).
- 1057) Vincke, E. u.E.Schmitt: Über den Prothrombinmangel durch seltene Erden und seine Beeinflussung durch Vitamin K₅. Zschr.physiol.Chem.273,39(1942).
- 1058) Vincke, E. u.E.Sucker: Über ein neues Antithromboticum, das Neodymsulfoisonicotinat. Klin.Wschr.28,74(1950).
- 1059) Virtanen, A.I. u.E.Virtanen: Iodine Content of human Urine and daily diet in Finland. Act.med.Scand.105, 268(1940).
- 1060) Voegtlin, C. u.H.C.Hodge: Pharmacology and Toxicology of Uranium Compounds, with a Section of Pharmacology and Toxicology of Fluorine. New York 1949.
- 1061) Voelker, H.B.: Chemische Forschungsergebnisse über Altersvorgänge im Gehirn. Zschr.Altersforsch.3,257 (1942).
- 1062) Vogelenzang, E.H. u.L.A.Hulst: Die Bedeutung des Zinkgehaltes von Handelsinsulin. Act.med.Scand.97,307(1938).
- 1063) Volland, W.: Untersuchungen über den intermediären Eisenstoffwechsel nach wiederholter Injektion artfremden Serums. Klin.Wschr.19,1242(1940).
- 1064) Volland, W.: Eisen- und Kupferstoffwechsel des Gehirns. Med.Mschr.3,246(1949).
- 1065) Volland, W. u.W.Pribilla: Über die Siderinpigmente. Klin.Wschr.33,145(1955).
- 1066) Vonkennel, J. u.T.Tilling: Eisenbestimmung im Liquor. Klin.Wschr.19,177(1940).
- 1067) Vosskühler, P.: Die Ablagerungsverhältnisse des morphologisch darstellbaren Eisens im Organismus. Zschr.physiol.Chem.257,217(1939).
- 1068) Wacker, L.: Untersuchungen über Eisenausscheidung im Harn bei Frauen unter dem Einfluß des Mittelgebirgsklimas. Dissertation Hamburg 1942.

- 1069) Wagner-Jauregg, T.: Die stoffliche Beeinflussung der Schilddrüse. *Natwiss.* 33, 49 (1946).
- 1070) Wagner-Jauregg, T. u. F. Hüter: Mehl-Veränderungen der Kanimchen-Thyreoiden. *Zschr. Natforschg.* 1, 392 (1946).
- 1071) Wagner-Jauregg, T.: Biochemische Kropfforschung und moderne Arzneimittelbehandlung der Thyreotoxikosen. *Med. Klinik*, 41, 433 (1946).
- 1072) Wagner-Jauregg, T.: Pflanzliche Kropfnoxe und Thioharnstoffe. *Zschr. Natforschg.* 2b, 14 (1947).
- 1073) Wahlberg, J.: Studien über die Schilddrüsenkrankheiten in Finnland. *Act. med. Scand. Suppl.* 94 (1938).
- 1074) Wainio, W. W. a. all.: The Reaction between Cytochrome-Oxidase and Ferrocyclochrome c. *Jour. Biol. Chem.* 192, 349 (1951).
- 1075) Wallgren, I.: Über die Histopathologie des "Pylorusdrüsenorgans" bei perniziöser Anämie. *Act. med. Scand.* 115, 365 (1943).
- 1076) Wannenmacher, E.: Das biologische Verhalten des Schmelzes unter Berücksichtigung von experimentellen Ergebnissen mit radioaktiven Stoffen (Isotopen). *Dtsch. Zahnärztl. Zschr.* 4, 925 (1949).
- 1077) Warburg, O.: Die chemische Konstitution der Fermente. *Angew. Chem.* 51, 135 (1938).
- 1078) Warburg, O.: Chemische Konstitution von Fermenten. *Erg. Enzymforschg.* 7, 210 (1938).
- 1079) Warburg, O. u. W. Christian: Wirkungsgruppe des Gärungsfermentes Zymohexase. *Biochem. Zschr.* 311, 209 (1942).
- 1080) Warburg, O.: Molekulargewicht des Sauerstoff übertragenden Ferments. *Natwiss.* 33, 94 (1946).
- 1081) Warburg, O.: Schwermetalle als Wirkungsgruppen von Fermenten. Berlin 1946.
- 1082) Warburg, O.: Ideen zur Fermentchemie der Tumoren. *Abhandl. Dtsch. Akad. Wissensch. Berlin* 1947, Nr. 3.
- 1083) Warburg, O.: Wasserstoff übertragende Fermente. Berlin 1948.
- 1084) Warburg, O.: Über die Wirkungsgruppen der oxydierenden und reduzierenden Fermente. *Natwiss.* 40, 493 ((1953)).

- 1085) Warburg, O.: Krebsforschung. Natwiss. 41, 485 (1954).
- 1086) Warburg, O.: Über die Entstehung der Krebszellen.
Natwiss. 42, 401 (1955).
- 1087) Warren, F.L.: Estimation of Iron in the Lymph glands of mice during treatment with a carcinogenic compound. Biochem. Jour. 33, 729 (1939).
- 1088) Weber, G.: Tierexperimentelle Untersuchungen über die Durchlässigkeit der Placenta für Kupfer. Dissertation Münster 1949.
- 1089) Weber, H.W.: Die Bedeutung des Jods für die Struktur der menschlichen Basedow-schilddrüse. Klin. Wschr. 28, 227 (1950).
- 1090) Weinberger, E.: Kobalt als Spurenelement. Dissertation München 1949.
- 1091) Weinig, E. u. Mitarb.: Polarographische Bleibestimmung im Blut und Harn. Arch. Hyg. Bakt. 139, 551 (1955).
- 1092) Weir, E.G. u. A.B. Hastings: The Distribution of Bromide and Chloride in Tissues and Body Fluids. Jour. Biol. Chem. 129, 547 (1939).
- 1093) Weiß, C.: Biochemie und Wirkung des Vitamins B_{12} .
Ärztl. Praxis, 6, H. 18, p. 1 (1954).
- 1094) Weißbecker, L. u. R. Maurer: Kobaltwirkungen am Menschen. Klin. Wschr. 24/25, 855 (1947).
- 1095) Weißbecker, L.: Kobalt als Spurenelement und Pharmakon. Beihefte z. Med. Wschr. 9 (1950).
- 1096) Weißbecker, L.: Neue Möglichkeiten der Kobalttherapie. Klin. Wschr. 29, 80 (1951).
- 1097) Weissberger, L.H. u. P.L. Harris: A Possible Vitamin D Assay Technique with Radioactive Strontium. Jour. Biol. Chem. 144, 287 (1942).
- 1098) Weitzel, G.: Blutzuckererhöhende Zink-Verbindungen. Natwiss. 40, 285 (1953).
- 1099) Weitzel, G. u. A.M. Fretzdorff: Zink in den Augen von Säugetieren. Zschr. physiol. Chem. 292, 221 (1953).
- 1100) Weitzel, G. u. Mitarb.: Blutzuckerwirkung von Zinkverbindungen. Zschr. physiol. Chem. 292, 286 (1953).
- 1101) Weitzel, G. u. Mitarb.: Zinkgehalt und Glukagoneffect kristallisierter Insulinpräparate. Zschr. physiol. Chem. 293, 190 (1953).

- 1102) Weitzel, G. u. Mitarb.: Zink und Insulin im Pankreas von Knochenfischen. Zschr.physiol.Chem.295,83(1953).
- 1103) Weitzel, G. u. Mitarb.: Zink im Tapetum lucidum. Zschr.physiol.Chem.296,19(1954).
- 1104) Weitzel, G. u. Mitarb.: Zinkbindungsvermögen und Blutzuckerwirkung von Xanthurensäure, Kynurenin und Tryptophan. Zschr.physiol.Chem.298,169(1954).
- 1105) Weitzel, G. u. Mitarb.: Struktur der im Tapetum lucidum von Hund und Fuchs enthaltenen Zinkverbindung. Zschr.physiol.Chem.299,193(1954).
- 1106) Weitzel, G.: Zellvertraute, zinkbindende Konfigurationen. Angew.Chem.67,162(1955).
- 1107) Wernsdörfer, R.: Untersuchungen über die percutane Resorption von $^{203}\text{HgCl}_2$. Klin.Wschr.33,626(1955).
- 1108) Wespi, H.J.: Fluoriertes Kochsalz zur Cariesprophylaxe. Schweiz.Med.Wschr.80,561(1950).
- 1109) Wespi-Eggenberger, H.: Die Jodprophylaxe des Kropfes. Münchner Med.Wschr.91,199(1944).
- 1110) Weygand, F.: Anwendung der stabilen und radioaktiven Isotope in der Biochemie. Angew.Chem.61,285(1949).
- 1111) Wich-Glasen, F.: Fluorose. Dissertation Erlangen 1950.
- 1112) Widdowson, E.M. u.R.A.McCance: Sexual Differences in the Storage and Metabolism of Iron. Biochem.Jour.42,577(1948).
- 1113) Widdowson, E.M.: Chemical Composition of newly born mammals. Nature, 166,626(1950).
- 1114) Widdowson, E.M. u.R.A.McCance: The Effect of Dosage on Sexual Differences in the Iron Metabolism of Rats. Biochem.Jour.53,173(1953).
- 1115) Wiedemann, F.: Correlationstabelle der Wirkungen der Hormone, Blutmineralien und vegetativen Nerven auf sämtliche Körperfunktionen. Dissertation München 1938.
- 1116) Wieland, H.: Über den Verlauf der biologischen Oxydation. Natwiss.34,111(1947).
- 1117) Wiese, C.E. a.all.: Conversion of Carotene to Vitamin A in the Hypothyroid Rat. Jour.Biol.Chem.175,21(1948).

- 1118) Willoughby, C.E. u. E.S. Wilkins: The lead content of human blood. Jour. Biol. Chem. 124, 639 (1938).
- 1119) Winter, K.: Über die Bedeutung des Fluors als Kariesprophylaktikum. Dissertation Köln 1949.
- 1120) Wintrobe, M.M.: Clinical Hematology. Philadelphia, 1949.
- 1121) Wörner, W.: Untersuchungen über den Jodgehalt des Kropfgewebes. Dissertation Würzburg 1938.
- 1122) Wohinz, R.: Über Spurenelemente in unserer Nahrung und ihren Einfluß auf die Zahnentwicklung. Dtsch. Zahnärztl. Zschr. 7, 1008 (1952).
- 1123) Wolff, H.: Die quantitative Spektralanalyse von Spurenelementen in Blut und Organen. Klin. Wschr. 26, 310 (1948).
- 1124) Wolff, H.: Spektrochemische Untersuchungen über den Mangan Gehalt des Blutes. Biochem. Zschr. 318, 521 (1948).
- 1125) Wolff, H.: Spektrochemische Untersuchungen über den Aluminiumgehalt des Blutes. Biochem. Zschr. 319, 1 (1948).
- 1126) Wolff, H.: Klinische Spurenelementprobleme. Med. Mschr. 3, 88 (1949).
- 1127) Wolff, H.: Analytische Grundlagen einer klinischen Spurenelementforschung. Natwiss. 37, 536 (1950).
- 1128) Wolff, H.: Der normale Zinkgehalt in Blut, Serum und Erythrocyten. Klin. Wschr. 28, 105 (1950).
- 1129) Wolff, H.: Kobaltwirkung auf die Hämatopoese. Klin. Wschr. 28, 279 (1950).
- 1130) Wolff, H.: Emissionsspektrographische Untersuchungen über den Kobaltspiegel des Serums. Klin. Wschr. 28, 280 (1950).
- 1131) Wolff, H. u. I. Krammer: Die Aktivierbarkeit des bakterio-statischen Penicillineffektes durch Metallspuren. Klin. Wschr. 28, 316 (1950).
- 1132) Wolff, H. u. H. Köstler: Das Erythrocytenzink und seine klinischen Eigenschaften. Klin. Wschr. 29, 93 (1951).
- 1133) Wolff, H.: Das Serumzink und seine klinischen Eigenschaften. Klin. Wschr. 29, 94 (1951).
- 1134) Wolff, H. u. R. Amann: Der Serumzinkspiegel und seine klinische Bedeutung. Klin. Wschr. 29, 316 (1951).
- 1135) Wolff, H. u. Mitarb.: Untersuchungen über Dithiozondiabes. Klin. Wschr. 29, 670 (1951).

- 1136) Wolff, H. u. Mitarb.: Beobachtungen über den Zinkstoffwechsel bei Alloxandibetes. Klin.Wschr.29,671(1951).
- 1137) Wolff, H. u. Mitarb.: Histochemische Untersuchungen bei Dithiozon- und Alloxandibetes. Klin.Wschr.29,671 (1951).
- 1138) Wolff, H.: Die photometrische Mikrobestimmung der Eisenbindungskapazität des Serums. Biochem.Zschr.322,340 (1952).
- 1139) Wolff, H.: Die photometrische Mikrobestimmung der Eisenbindungskapazität des Serums. Klin.Wschr.30,566 (1952).
- 1140) Wolff, H.: Bedeutung und Problemstellung der Spurenstoffforschung für die Balneologie. Die Medizinische, Jg.1952, 566.
- 1141) Wolff, H. u. D.Ringleb: Histochemische Untersuchungen über das Inselzink. Natwiss.41,260(1954).
- 1142) Wolff, H.: Untersuchungen über die Bestimmung von Zink in biologischen Präparaten. Biochem.Zschr.325,267 (1954).
- 1143) Wolff, H. u. Mitarb.: Untersuchungen mit Cu⁶⁴ über die Bindung des Kupfers an Serumeiweißkörper. Klin. Wschr.33,186(1955).
- 1144) Wolff, H.P.: Brom. In:Schwiegk:Künstliche radioaktive Isotope in Physiologie, Diagnostik und Therapie. Berlin 1953. p.459.
- 1145) Wolff, H.P.: Fluor. Ebd.p.463.
- 1146) Wolff, H.P.: Silber.Ebd.p.497.
- 1147) Wolff, H.P.: Kupfer.Ebd.p.498.
- 1148) Wolff, H.P.: Gold. Ebd.p.500.
- 1149) Wolff, H.P.: Beryllium. Ebd.p.503.
- 1150) Wolff, H.P.: Zink. Ebd.p.505.
- 1151) Wolff, H.P.: Quecksilber.Ebd.p.513.
- 1152) Wolff, H.P.: Gallium. Ebd.p.516.
- 1153) Wolff, H.P.: Yttrium. Ebd.p.518.
- 1154) Wolff, H.P.: Hafnium. Ebd.p.519.
- 1155) Wolff, H.P.: Selen. Ebd.p.521.
- 1156) Wolff, H.P.: Tellur.Ebd.p.524.
- 1157) Wolff, H.P.: Blei. Ebd.p.527.
- 1158) Wolff, H.P.: Arsen. Ebd.p.528.

- 1159) Wolff, H.P.: Antimon. Ebd.p.536.
- 1160) Wolff, H.P.: Molybdän. Ebd.p.539.
- 1161) Wolff, H.P.: Mangan. Ebd.p.543.
- 1162) Wolff, J. u. I.L. Chaikoff: The Inhibitory Action of Iodide upon Organic Binding of Iodine by the normal Thyroid Gland. Jour.Biol.Chem.172,855(1948).
- 1163) Wolff, J. u. I.L. Chaikoff: Plasma Inorganic Iodide as a Homeostatic Regulator of Thyroid Function. Jour.Biol.Chem.174,555(1948).
- 1164) Worth, G. u. G. Campen: Beeinflusst die Silikose den Kieselsäurespiegel im menschlichen Blut? Zschr.physiol.Chem.288,155(1951).
- 1165) Worth, G.: Der Kieselsäurespiegel im menschlichen Blut. Klin.Wschr.30,82(1952).
- 1166) Wuhrmann, F. u. B. Jasiński: Untersuchungen über die Bindung des Eisens an das Serumglobulin β_1 . Schweiz.med.Wschr.83,661(1953).
- 1167) Wuhrmann, F. u. B. Jasiński: Zur klinischen Bedeutung der Eiweiß-Eisen-Stoffwechselbeziehungen. Klin.Wschr.33,97(1955).
- 1168) Wulle, H.: Beiträge zur Mikro-Fluor-Bestimmung im Blut. Zschr.physiol.Chem.260,169(1939).
- 1169) Wyman, J.: Heme Proteins. Adv.Protein Chem.4,407(1948).
- 1170) Wyngaarden, J.B. u. J.B. Stanburg: The Formation of Moniodotyrosine and an Intermediate Iodine Complex by Thyroid Homogenates. Jour.Biol.Chem.212,151(1955).
- 1170a) Yakushiji, E. u. K. Okunuki: Isolierung der α -Komponente des Cytochroms. Proc.Imp.Acad.Tokyo,7,38(1941).
- 1171) Yamafiyi, K. u. K. So: Die Bedeutung des Zinks für Wasserzersetzung und Oxydationsvorgänge im Organismus. Biochem.Zschr.305,354(1940).
- 1172) Yudkin, W.H. u. J.S. Fruton: The Activation of Dehydropeptidase by Zinc. Jour.Biol.Chem.170,421(1947).
- 1173) Zaribnicky, F.: Die Frauenmilch. Erg.inn.Med.64,1217(1945).
- 1174) Zeile, K.: Über eisenhaltige Fermente. Matwiss.29,172(1941).

- 1175) Zeile, K.: Das Lebenswerk Hans Fischers. Natwiss. 33, 289 (1946).
- 1176) Zeile, K.: Hämine als Wirkgruppe von Fermenten. Zschr. Vit. Horm. Fermentforsch. 3, 540 (1950).
- 1177) Zeile, K. u. W. Siedel: Pyrrolfarbstoffe. In: Flaschenträger/Lehnartz: Physiologische Chemie. Berlin 1951. Vol. 1, p. 845.
- 1178) Zilliken, F. u. W. Dirscherl: Über eine vermeintliche in vitro Wirkung des Insulins. Angew. Chem. 60, 53 (1948).
- 1179) Zirm, K. L. u. Mitarb.: Zur Kenntnis des Kobalt-Chlorophyllin-Natriums im Stoffwechsel. Biochem. Zschr. 323, 439 (1953).
- 1180) Zirm, K. L. u. Mitarb.: Über das biologische Verhalten von Metallderivaten des Chlorophyllins. Biochem. Zschr. 325, 163 (1954).
- 1181) Zittle, C. A. u. B. Zitin: Non-Hemin and Total Iron in Bull Spermatozoa. Jour. Biol. Chem. 144, 105 (1942).
- 1182) Zondek, H.: On the problem of Foetal Function of the Thyroid gland. Act. med. Scand. 103, 251 (1940).
- 1183) Zotter, K.: Histochemischer Nachweis von Blei in Pferdezähnen. Dissertation Leipzig 1938.
- 1184) Anonymus: Glandular Physiology and Therapy. (Symposium) Chicago 1942.
- 1185) Anonymus: Über die Silikose. (Züricher Arbeitsgemeinschaft zur Erforschung und Bekämpfung der Silikose in der Schweiz). Vierteljahrs. schr. natforsch. Ges. Zürich, 92, Beiheft 3/4. (1947).
- 1186) Anonymus: II. Internationaler Kongreß für Biochemie in Paris. Bericht. Angew. Chem. 64, 644 (1952).
- 1187) Anonymus: Internationaler Kongreß für Thalassotherapie, Balneologie und Klimatologie in Opatija 1954. Zusammenfassungen. Opatija, 1954.
- 1188) Anonymus: Wissenschaftliche Tabellen. (Documenta Geigy). Basel 1955.

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S .

Vorwort	Seite	1
Allgemeiner Teil		
1. Definition des Begriffes "Spurenelement".		3
2. Einteilung und Häufigkeit der Spurenelemente.		11
3. Methoden zur Einordnung der Spu- renelemente im Körper		18
4. Über die Bestimmung der Spurenele- mente im Körper.		26
5. Maßsysteme.		33
6. Beziehungen des Lebensalters und des Wasserhaushaltes zu den Spu- renelementen.		34
7. Chemische Topographie.		36
8. Spurenelemente und Fermente.		40
9. Spurenelemente und Hormone.		84
10. Spurenelemente und Vitamine.		88
11. Die Rolle der Spurenelemente beim Tumorgeschehen.		92
12. Toxizität und Radioaktivität bei Spurenelementen.		97
13. Die Beziehungen zwischen Atombau und physiologischer Funktion der Spurenelemente (Nährstofflinie).		101
Spezieller Teil (Systematik der Spuren- elemente)		
Actinium		105
Aluminium		106
Antimon		111
Arsen		111
Astatin		122
Barium		122
Beryllium		123
Blei		124
Bor		133
Brom		136

Cadmium	Seite	142
Caesium		144
Chrom		145
Edelgase		147
Eisen		149
Fluor		236
Frankium		261
Gallium		261
Germanium		261
Gold		262
Hafnium		262
Indium		263
Iridium		263
Jod		263
Kobalt		305
Kupfer		326
Lithium		352
Mangan		355
Molybdän		372
Nickel		375
Niob		378
Osmium		378
Palladium		379
Platin		379
Polonium		379
Protactinium		380
Quecksilber		380
Radium		389
Rhenium		391
Rhodium		391
Rubidium		391
Ruthenium		393
Scandium		393
Selen		393
Seltene Erden		395
Silber		398
Silizium		400
Strontium		408

Tantal	Seite	411
Technetium		411
Tellur		411
Thallium		412
Thorium		413
Titan		414
Transurane		416
Uran		417
Vanadium		423
Wismut		425
Wolfram		426
Yttrium		426
Zink		427
Zinn		450
Zirkonium		453
Literaturverzeichnis		455
Inhaltsverzeichnis		528

Lebenslauf.

Am 3. Mai 1925 wurde ich als Sohn des Elektroingenieurs Ludwig Reis und seiner Ehefrau Anna, geb. Söllner in Nürnberg geboren.

Nach dem Besuch von vier Klassen Volksschule trat ich zur Oberrealschule über, die ich bis zu meiner Einberufung am 18. Mai 1943 besuchte. Ich verließ die 7. Klasse, versehen mit dem Reifevermerk.

Am 20. Mai 1945 wurde ich aus amerikanischer Kriegsgefangenschaft entlassen. Nach einjähriger Tätigkeit als Krankenpfleger und als Laborant im Städtischen Krankenhaus Weißenburg begann ich im Wintersemester 1946/47 an der Hochschule in Eichstätt mein Studium.

Um die Hochschulreife zu erlangen, legte ich dort im Anschluß an einen Förderungskurs die Prüfung zur Ergänzung meines Reifevermerkes ab. Im Wintersemester 1947/48 wechselte ich dann zur Universität Erlangen über.

Dort bestand ich 1949 das Physikum und 1953 das medizinische Staatsexamen. Nach einjähriger Tätigkeit am Hygienisch-bakteriologischen Institut der Universität Erlangen arbeitete ich ein halbes Jahr als Pflichtassistent an der Medizinischen Universitäts-Klinik Erlangen, vorwiegend auf der Infektionsabteilung. Im Anschluß daran war ich als Praxisvertreter in der Allgemeinpraxis tätig. Diese Tätigkeit wurde durch eine einjährige Beschäftigung als Heimarzt in einem Kindererholungsheim unterbrochen.

Mit Wirkung vom 6. Juni 1956 wurde mir vom Bayerischen Staatsministerium des Innern die Vollapprobation zuerkannt. Seit 1. Oktober 1959 bin ich als Stabsarzt bei der Bundeswehr.

